

Fentanyl-ratiopharm[®] Matrixpflaster transdermales Pflaster

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fentanyl-ratiopharm[®] 12 Mikrogramm/h Matrixpflaster transdermales Pflaster
Fentanyl-ratiopharm[®] 25 Mikrogramm/h Matrixpflaster transdermales Pflaster
Fentanyl-ratiopharm[®] 50 Mikrogramm/h Matrixpflaster transdermales Pflaster
Fentanyl-ratiopharm[®] 75 Mikrogramm/h Matrixpflaster transdermales Pflaster
Fentanyl-ratiopharm[®] 100 Mikrogramm/h Matrixpflaster transdermales Pflaster

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Fentanyl-ratiopharm[®] 12 Mikrogramm/h Matrixpflaster transdermales Pflaster
Jedes transdermale Pflaster setzt 12,5 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde frei. Jedes transdermale Pflaster mit 3,75 cm² Absorptionsfläche enthält 2,063 mg Fentanyl.

Fentanyl-ratiopharm[®] 25 Mikrogramm/h Matrixpflaster transdermales Pflaster
Jedes transdermale Pflaster setzt 25 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde frei. Jedes transdermale Pflaster mit 7,5 cm² Absorptionsfläche enthält 4,125 mg Fentanyl.

Fentanyl-ratiopharm[®] 50 Mikrogramm/h Matrixpflaster transdermales Pflaster
Jedes transdermale Pflaster setzt 50 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde frei. Jedes transdermale Pflaster mit 15 cm² Absorptionsfläche enthält 8,25 mg Fentanyl.

Fentanyl-ratiopharm[®] 75 Mikrogramm/h Matrixpflaster transdermales Pflaster
Jedes transdermale Pflaster setzt 75 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde frei. Jedes transdermale Pflaster mit 22,5 cm² Absorptionsfläche enthält 12,375 mg Fentanyl.

Fentanyl-ratiopharm[®] 100 Mikrogramm/h Matrixpflaster transdermales Pflaster
Jedes transdermale Pflaster setzt 100 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde frei. Jedes transdermale Pflaster mit 30 cm² Absorptionsfläche enthält 16,5 mg Fentanyl.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Pflaster

Fentanyl-ratiopharm[®] 12 Mikrogramm/h Matrixpflaster transdermales Pflaster
Transparentes farbloses Pflaster mit dem blauen Aufdruck „fentanyl 12 µg/h“ auf der Trägerfolie.

Fentanyl-ratiopharm[®] 25 Mikrogramm/h Matrixpflaster transdermales Pflaster
Transparentes farbloses Pflaster mit dem blauen Aufdruck „fentanyl 25 µg/h“ auf der Trägerfolie.

Fentanyl-ratiopharm[®] Matrixpflaster transdermales Pflaster

ratiopharm

Fentanyl-ratiopharm[®] 50 Mikrogramm/h Matrixpflaster transdermales Pflaster

Transparentes farbloses Pflaster mit dem blauen Aufdruck „fentanyl 50 µg/h“ auf der Trägerfolie.

Fentanyl-ratiopharm[®] 75 Mikrogramm/h Matrixpflaster transdermales Pflaster

Transparentes farbloses Pflaster mit dem blauen Aufdruck „fentanyl 75 µg/h“ auf der Trägerfolie.

Fentanyl-ratiopharm[®] 100 Mikrogramm/h Matrixpflaster transdermales Pflaster

Transparentes farbloses Pflaster mit dem blauen Aufdruck „fentanyl 100 µg/h“ auf der Trägerfolie.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

Fentanyl-ratiopharm[®] 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 Opioidtherapie erhalten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosis von *Fentanyl-ratiopharm[®]* sollte individuell auf den Patienten angepasst und in regelmäßigen Abständen während der Anwendung überprüft werden. Die niedrigste wirksame Dosis sollte angewendet werden. Die Pflaster sind so gestaltet, dass sie ca. 12, 25, 50, 75 und 100 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde in den Blutkreislauf freisetzen, das entspricht ca. 0,3, 0,6, 1,2, 1,8 bzw. 2,4 mg pro Tag.

Wahl der Initialdosis

Bei der Dosisfindung von *Fentanyl-ratiopharm[®]* muss berücksichtigt werden, welches Opioidanalgetikum bisher angewendet wurde.

Es wird empfohlen, *Fentanyl-ratiopharm[®]* bei Patienten anzuwenden, die Opiode bereits zuvor vertragen haben. Weitere Faktoren, die berücksichtigt werden müssen, sind der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten, einschließlich Körpergröße, Alter und Ausmaß der körperlichen Entkräftung sowie die Opioidtoleranz.

Erwachsene

Opioid-tolerante Patienten

Zur Umstellung Opioid-toleranter Patienten von oralen oder parenteralen Opioiden auf *Fentanyl-ratiopharm[®]* 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-ratiopharm[®]*, je nach Ansprechen des Patienten und Bedarf an zusätzlichen Analgetika, zu erzielen.

Opioid-naïve Patienten

Im Allgemeinen wird die transdermale Anwendung bei Opioid-naïven Patienten nicht empfohlen. Alternative Arten der Anwendung (oral, parenteral) sind in Betracht zu ziehen. Um Überdosierung zu vermeiden wird empfohlen, dass Opioid-naïve 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-ratiopharm[®]* mit einer Freisetzungsrate von 12 Mikrogramm/h oder 25 Mikrogramm/h erreicht ist. Dann können die Patienten auf *Fentanyl-ratiopharm[®]* umgestellt werden.

Wenn die Ersteinstellung mit oralen Opioiden als nicht möglich erachtet wird und *Fentanyl-ratiopharm[®]* als einzig geeignete Behandlungsmöglichkeit für Opioid-naïve Patienten betrachtet wird, sollte nur die niedrigste Initialdosis (d. h. 12 Mikrogramm/h) in Betracht gezogen werden. In diesen Fällen muss der Patient engmaschig überwacht werden. Die Möglichkeit einer schweren oder lebensbedrohlichen Hypoventilation ist auch dann gegeben, wenn *Fentanyl-ratiopharm[®]* in der niedrigsten Dosis als Initialtherapie bei Opioid-naïven Patienten angewendet wird (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9).

Fentanyl-ratiopharm[®] Matrixpflaster transdermales Pflaster

ratiopharm

Umrechnung auf eine äquianalgetische Wirkstärke

Bei Patienten, die derzeit Opioid-Analgetika anwenden, sollte die Initialdosis von *Fentanyl-ratiopharm*[®] basierend auf der Tagesdosis des zuvor angewendeten Opioids wie folgt berechnet werden:

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-ratiopharm*[®]-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 Opioidtherapie (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 | - |

Fentanyl-ratiopharm[®] Matrixpflaster transdermales Pflaster

ratiopharm

| | | |
|----------|------------|------|
| 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-ratiopharm*[®] 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 24-Stunden-Morphin-Dosis (mg/Tag) | Fentanyl AbZ - Dosis (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 transdermale Fentanyl-Pflaster verwendet.

Tabelle 3: Empfohlene Initialdosis von *Fentanyl-ratiopharm*[®] basierend auf der täglichen oralen Morphin-Dosis (für Patienten unter stabiler und gut verträglicher Opioidtherapie: Umstellungsverhältnis von oralem Morphin zu transdermalem Fentanyl entspricht ca. 100:1)

| Orale 24-Stunden-Morphin-Dosis (mg/Tag) | Fentanyl AbZ-Dosis (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 |
| | |

Fentanyl-ratiopharm[®] Matrixpflaster transdermales Pflaster

ratiopharm

| | |
|---------|-----|
| 510-569 | 225 |
| 570-629 | 250 |
| 630-689 | 275 |
| 690-749 | 300 |

Die initiale Beurteilung des maximalen analgetischen Effektes von *Fentanyl-ratiopharm[®]* 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 sollte ab dem Zeitpunkt der ersten Applikation des Pflasters allmählich ausgeschlichen werden, bis die analgetische Wirksamkeit von *Fentanyl-ratiopharm[®]* erreicht ist.

Dosistitration und Erhaltungstherapie

Das *Fentanyl-ratiopharm[®]* Pflaster sollte alle 72 Stunden ersetzt werden.

Die Dosis soll bis zum Erreichen der Balance zwischen der analgetischen Wirkung und Verträglichkeit individuell auf Basis des durchschnittlichen Tagesbedarfs von zusätzlichen Analgetika titriert werden. Die Dosisanpassung sollte normalerweise in Titrationschritten von 12 Mikrogramm/h oder 25 Mikrogramm/h erfolgen, wobei der zusätzliche Analgetikabedarf (45/90 mg/Tag orales Morphin \approx *Fentanyl-ratiopharm[®]* 12/25 Mikrogramm/Stunde) 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 sollte der Patient nach einer Dosissteigerung das höher dosierte Pflaster über zwei 72-Stunden-Anwendungen tragen, bevor eine weitere Dosissteigerung erfolgt.

Für Dosen über 100 Mikrogramm/Stunde kann mehr als ein *Fentanyl-ratiopharm[®]* 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 Opioidanwendung, wenn die *Fentanyl-ratiopharm[®]* -Dosis 300 Mikrogramm/Stunde überschreitet.

Falls die analgetische Wirkung während der initialen Applikationsphase ungenügend ist, kann das *Fentanyl-ratiopharm[®]* -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.

Absetzen von Fentanyl-ratiopharm[®]

Falls ein Absetzen von *Fentanyl-ratiopharm[®]* erforderlich ist, sollte die Ersatztherapie mit anderen Opioiden niedrig dosiert begonnen und dann mit schrittweise ansteigender Dosis durchgeführt werden, weil nach Entfernen von *Fentanyl-ratiopharm[®]* 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 Abschnitt 4.8).

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-ratiopharm[®]* und nicht von *Fentanyl-ratiopharm[®]* 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 sollten sorgfältig beobachtet und die Dosis soll basierend auf dem Zustand des Patienten individuell angepasst werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Bei Opioid-naiven älteren Patienten sollte eine Behandlung nur erwogen werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt. In diesen Fällen sollte nur *Fentanyl-ratiopharm[®]* 12 Mikrogramm/Stunde für die initiale Behandlung in Betracht gezogen werden.

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörung sollten sorgfältig beobachtet und die Dosis sollte basierend auf dem Zustand des Patienten individuell angepasst werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Fentanyl-ratiopharm[®] Matrixpflaster transdermales Pflaster

ratiopharm

Bei Opioid-naiven Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörung sollte eine Behandlung nur erwogen werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt. In diesen Fällen sollte nur *Fentanyl-ratiopharm*[®] 12 Mikrogramm/Stunde für die initiale Behandlung in Betracht gezogen werden.

Kinder und Jugendliche

Jugendliche ab 16 Jahren:

Siehe Dosierung für Erwachsene.

Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche bis 16 Jahre

Opioid-toleranten pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 16 Jahren sollte nur dann *Fentanyl-ratiopharm*[®] verordnet werden, wenn diese zuvor mit mindestens 30 mg oralem Morphin-Äquivalent pro Tag behandelt worden sind. Zur Umstellung pädiatrischer Patienten von oralen oder parenteralen Opioiden auf *Fentanyl-ratiopharm*[®] siehe Umrechnung auf eine äquianalgetische Wirkstärke (Tabelle 1) und Empfohlene *Fentanyl-ratiopharm*[®]-Dosis basierend auf der täglichen oralen Morphin-Dosis (Tabelle 4).

Tabelle 4: Empfohlene *Fentanyl-ratiopharm*[®]-Dosis bei pädiatrischen Patienten¹ basierend auf der täglichen oralen Morphin-Dosis²

| Orale 24-Stunden-Morphin-Dosis (mg/Tag) | <i>Fentanyl</i> AbZ-Dosis (Mikrogramm/h) |
|---|--|
| 30-44 | 12 |
| 45-134 | 25 |

¹ Die Umstellung auf *Fentanyl-ratiopharm*[®] 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 Morphin-Dosis als Grundlage für die Umrechnung in transdermale *Fentanyl*-Pflaster 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/Stunde 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-ratiopharm*[®]-Pflaster gilt. Bei der Umstellung von *Fentanyl-ratiopharm*[®] auf andere Opiode kann diese Umrechnungsempfehlung zu Überdosierungen führen und darf daher nicht angewendet werden.

Die analgetische Wirkung der ersten Dosis *Fentanyl-ratiopharm*[®]-Pflaster ist in den ersten 24 Stunden nicht optimal. Der Patient sollte daher in den ersten 12 Stunden nach der Umstellung auf *Fentanyl-ratiopharm*[®] die gewohnte Dosis der vorher angewendeten Analgetika erhalten. In den darauf folgenden 12 Stunden sollten diese Analgetika dem klinischen Bedarf angepasst werden.

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

Fentanyl-ratiopharm[®] darf bei Kindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit nicht erwiesen sind.

Dosistitration und Erhaltungstherapie bei Kindern

Das *Fentanyl-ratiopharm*[®] Pflaster sollte alle 72 Stunden gewechselt werden. Die Dosis sollte bis zum Erreichen der Balance zwischen analgetischer Wirkung und Verträglichkeit individuell titriert werden. Die Dosis darf nicht früher als nach 72 Stunden erhöht werden. Sollte die analgetische Wirkung von *Fentanyl-ratiopharm*[®] nicht ausreichen, sollte zusätzlich Morphin oder ein anderes kurzwirksames Opioid angewendet werden. Je nach Bedarf an zusätzlichen Analgetika und den Schmerzen des Kindes kann eine Dosiserhöhung erwogen werden. Dosisanpassungen sollten in Schritten von 12 Mikrogramm/h erfolgen.

Art der Anwendung

Fentanyl-ratiopharm[®] ist zur transdermalen Anwendung.

Fentanyl-ratiopharm[®] sollte auf ein nicht-bestrahltes glattes Hautareal ohne Irritationen im Bereich des Oberkörpers oder Oberarms geklebt werden.

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.

Fentanyl-ratiopharm[®] Matrixpflaster transdermales Pflaster

ratiopharm

Vor dem Aufkleben sollte das Haar an der Applikationsstelle (eine unbehaarte Stelle ist vorzuziehen) abgeschnitten (nicht rasiert) werden. Wenn die Applikationsstelle von *Fentanyl-ratiopharm[®]* vor dem Aufkleben des Pflasters gereinigt werden muss, sollte dies mit klarem Wasser 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-ratiopharm[®] sollte 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 Beutelmateriale 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 Pflasteränder gut haften. Anschließend sind die Hände mit klarem Wasser zu waschen.

Fentanyl-ratiopharm[®] kann 72 Stunden lang ununterbrochen getragen werden. Nach Entfernen des Pflasters ist für ein neues Pflaster eine andere Hautstelle zu wählen. Es sollten 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, sollten nach Entfernen von *Fentanyl-ratiopharm[®]* mindestens 24 Stunden oder je nach klinischer Symptomatik auch länger überwacht werden, weil die Fentanyl-Serumkonzentration allmählich abfällt und innerhalb von 20 bis 27 Stunden um ca. 50 % abnimmt.

Patienten und ihre Pflegepersonen müssen darauf hingewiesen werden, dass *Fentanyl-ratiopharm[®]* 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.

Das transdermale Pflaster darf nicht zerschnitten werden. Ein geteiltes, zerschnittenes oder in irgendeiner Weise beschädigtes Pflaster darf nicht angewendet werden.

Opioid-naive und nicht Opioid-tolerante Zustände

Bei Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm[®]* bei Opioid-naiven Patienten als initiale Opioidtherapie, 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-ratiopharm[®]* 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-ratiopharm[®]* bei Patienten anzuwenden, deren Opioidtoleranz bzw. -verträglichkeit nachgewiesen ist (siehe Abschnitt 4.2).

Atemdepression

Bei einigen Patienten kann es zu einer signifikanten Atemdepression durch *Fentanyl-ratiopharm[®]* kommen; daher müssen die Patienten auf solche Reaktionen hin beobachtet werden. Die Atemdepression kann auch nach Entfernen des *Fentanyl-ratiopharm[®]* -Pflasters noch bestehen bleiben. Die Wahrscheinlichkeit dieser Nebenwirkung steigt mit zunehmender Dosis (siehe Abschnitt 4.9). Zentral dämpfende Arzneimittel können sie verstärken (siehe Abschnitt 4.5).

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm[®]* und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von *Fentanyl-ratiopharm[®]* zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein.

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Fentanyl-ratiopharm[®] Matrixpflaster transdermales Pflaster

ratiopharm

Chronische Lungenerkrankung

Fentanyl-ratiopharm[®] kann bei Patienten mit chronisch obstruktiver oder anderen Lungenerkrankungen schwerere Nebenwirkungen hervorrufen. Bei solchen Patienten können Opioide den Atemantrieb reduzieren und den Atemwegswiderstand erhöhen.

Abhängigkeit und Missbrauchspotential

Bei wiederholter Anwendung/Gabe von Opioiden können sich Toleranz, physische und psychische Abhängigkeit entwickeln.

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

Besondere Zustände des zentralen Nervensystems, einschließlich erhöhten intrakraniellen Drucks

Fentanyl-ratiopharm[®] soll bei Patienten, die besonders anfällig für intrakranielle Effekte der CO₂-Retention sind, wie diejenigen mit Anzeichen von erhöhtem intrakraniellen Druck, Bewusstseinsstörungen oder Koma mit Vorsicht angewendet werden. *Fentanyl-ratiopharm[®]* soll bei Patienten mit Hirntumoren mit Vorsicht angewendet werden.

Herzerkrankungen

Fentanyl kann eine Bradykardie verursachen und sollte daher bei Patienten mit bradykarden Rhythmusstörungen mit Vorsicht angewendet werden.

Hypotonie

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

Leberfunktionsstörung

Da Fentanyl in der Leber zu inaktiven Metaboliten metabolisiert wird, kann eine Leberfunktionsstörung seine Ausscheidung verzögern. Wenn Patienten mit Leberfunktionsstörung *Fentanyl-ratiopharm[®]* erhalten, sollten diese sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität beobachtet und die Dosis wenn nötig reduziert werden (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). Wenn Patienten mit Nierenfunktionsstörung *Fentanyl-ratiopharm[®]* erhalten, sollten diese sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität beobachtet und die Dosis wenn nötig reduziert werden. 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-ratiopharm[®]* 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-ratiopharm[®]* 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-ratiopharm[®]* zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, die die serotonergen Neurotransmittersysteme beeinflussen.

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

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

Falls ein Serotonin-Syndrom vermutet wird, sollte die Behandlung mit *Fentanyl-ratiopharm[®]* abgebrochen werden.

Fentanyl-ratiopharm[®] Matrixpflaster transdermales Pflaster

ratiopharm

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Fentanyl-ratiopharm[®] 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-ratiopharm[®] und CYP3A4-Inhibitoren nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko von Nebenwirkungen. Im Allgemeinen sollte ein Patient 2 Tage mit dem Aufkleben des ersten Fentanyl-ratiopharm[®]-Pflasters 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-ratiopharm[®]-Pflasters die Produktinformation des CYP3A4-Inhibitors bezüglich der Halbwertszeit des Wirkstoffs und Dauer der inhibitorischen Wirkung herangezogen werden. Ein mit Fentanyl-ratiopharm[®] behandelter Patient sollte mindestens 1 Woche nach Entfernen des letzten Pflasters warten, bevor er eine Behandlung mit einem CYP3A4-Inhibitor beginnt. Wenn die gleichzeitige Anwendung von Fentanyl-ratiopharm[®]-Pflaster 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-ratiopharm[®]-Dosis muss reduziert oder die Behandlung unterbrochen werden, wenn dies als notwendig erachtet wird (siehe Abschnitt 4.5).

Versehentliche Exposition durch Pflasterübertragung

Die versehentliche Übertragung eines Fentanylpflasters auf die Haut einer anderen Person (insbesondere eines Kindes), während der gemeinsamen Nutzung eines Bettes oder engen körperlichen Kontakts mit einem Pflasterträger, kann zu einer Opioidüberdosis für die andere Person führen, die normalerweise kein Fentanylpflaster trägt. Patienten müssen angewiesen werden, dass ein versehentlich übertragenes Pflaster sofort von der Haut der anderen Person entfernt werden muss, die normalerweise kein Fentanylpflaster trägt (siehe Abschnitt 4.9).

Anwendung bei älteren Patienten

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

Gastrointestinaltrakt

Opiode erhöhen den Tonus und vermindern die propulsiven Kontraktionen der glatten Muskulatur des Gastrointestinaltrakts. Die daraus resultierende verlängerte gastrointestinale Passagezeit kann für den Obstipationseffekt von Fentanyl verantwortlich sein. Die Patienten sollen über Maßnahmen zur Verhinderung der Obstipation aufgeklärt und die prophylaktische Anwendung von Laxanzien in Betracht gezogen werden. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit chronischer Obstipation angebracht. Bei bestehendem paralytischen Ileus oder Verdacht darauf muss die Behandlung mit Fentanyl-ratiopharm[®] 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 auch Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche

Fentanyl-ratiopharm[®] soll bei Opioid-naiven pädiatrischen Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Es besteht die Möglichkeit für eine schwere oder lebensbedrohliche Hypoventilation, unabhängig von der Dosierung des transdermalen Fentanyl-ratiopharm[®]-Pflasters.

Transdermale Fentanyl-Pflaster wurden bei Kindern unter 2 Jahren nicht untersucht. Fentanyl-ratiopharm[®] 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-ratiopharm[®] geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 6.6). Das Haften des Pflasters soll engmaschig überprüft werden.

Doping

Die Anwendung von Fentanyl-ratiopharm[®] Matrixpflaster kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Fentanyl-ratiopharm[®] Matrixpflaster als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Fentanyl-ratiopharm[®] Matrixpflaster transdermales Pflaster

ratiopharm

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Zentralwirkende Arzneimittel und Alkohol

Bei gleichzeitiger Gabe von anderen zentraldämpfenden Mitteln (einschließlich Opioiden, Sedativa, Hypnotika, Allgemeinanästhetika, Phenothiazinen, Tranquilizern, sedierenden Antihistaminika und alkoholhaltigen Getränken) und Muskelrelaxanzien kann eine additive dämpfende Wirkung hervorgerufen werden. Das Auftreten von Hypoventilation, Hypotonie, tiefer Sedierung, Koma oder Tod ist möglich. Daher erfordert die gleichzeitige Anwendung einer dieser Substanzen mit *Fentanyl-ratiopharm*[®] besondere Vorsicht und eine besonders sorgfältige Behandlung und Überwachung des Patienten.

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer)

Die Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm*[®] bei Patienten, die gleichzeitig MAO-Hemmer einnehmen, wird nicht empfohlen. Über schwere und nicht vorhersehbare Interaktionen mit MAO-Hemmern, einschließlich einer Potenzierung der Opioidwirkungen oder der serotonergen Effekte wurde berichtet. Daher sollte *Fentanyl-ratiopharm*[®] nicht innerhalb von 14 Tagen nach Beendigung einer Behandlung mit MAO-Hemmern angewendet werden.

Serotonerge Arzneimittel

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

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 opioidabhängigen Patienten verursachen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

CYP3A4-Inhibitoren

Fentanyl, eine Substanz mit hoher Clearance, wird schnell und extensiv hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert.

Die gleichzeitige Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm*[®] 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 transdermale 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 *Fentanyl-ratiopharm*[®] 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 kurzwirksamen intravenös angewendetem Fentanyl betrug der Abfall der Fentanyl-Clearance im Allgemeinen $\leq 25\%$; 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.

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 *Fentanyl-ratiopharm*[®] mit CYP3A4-Induktoren ist Vorsicht geboten. Es kann eine Dosiserhöhung von *Fentanyl-ratiopharm*[®] 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.

Fentanyl-ratiopharm[®] Matrixpflaster transdermales Pflaster

ratiopharm

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-ratiopharm[®]* darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist unbedingt erforderlich.

Die Anwendung während der Geburt wird nicht empfohlen, weil *Fentanyl-ratiopharm[®]* 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 *Fentanyl-ratiopharm[®]* während der Geburt in einer Atemdepression beim Neugeborenen resultieren.

Stillzeit

Fentanyl geht in die Muttermilch über und kann Sedierung/Atemdepression beim Säugling hervorrufen. Daher soll während der Behandlung mit *Fentanyl-ratiopharm[®]* und nach dem Entfernen des 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-ratiopharm[®] 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 transdermalen Fentanyl-Pflastern 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 des transdermalen Fentanyl-Pflasters 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 transdermalen Fentanyl-Pflastern 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 ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die Nebenwirkungen werden nach Systemorganklasse und in jeder Häufigkeitskategorie nach absteigendem Schweregrad aufgeführt.

Fentanyl-ratiopharm[®] Matrixpflaster transdermales Pflaster

ratiopharm

Tabelle 5: Nebenwirkungen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten

| Systemorganklasse | Häufigkeitskategorie | | | | |
|--|-------------------------------------|---|--|------------------------|--|
| | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich | Selten | Nicht bekannt |
| Erkrankungen des Immunsystems | | Überempfindlichkeit | | | anaphylaktischer Schock, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion |
| Endokrine Erkrankungen | | | | | Androgenmangel |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | Appetitlosigkeit | | | |
| Psychiatrische Erkrankungen | | Schlaflosigkeit, Depression, Angstzustände, Verwirrtheitszustand, Halluzinationen | Agitiertheit, Desorientierung, Euphorie | | Delirium |
| Erkrankungen des Nervensystems | Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen | 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 | | |
| Gefäß-erkrankungen | | Hypertonie | Hypotonie | | |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | Dyspnoe | Atemdepression, Atemnot | Apnoe, Hypoventilation | Bradypnoe |
| Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts | Übelkeit, Erbrechen, Obstipation | Diarrhö, Mundtrockenheit, abdominale Schmerzen, Oberbauchschmerzen, Dyspepsie | Ileus | Subileus | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | | Hyperhidrose, Pruritus, Hautausschlag, Erythem | Ekzem, allergische Dermatitis, Hauterkrankung, Dermatitis, Kontaktdermatitis | | |

Fentanyl-ratiopharm[®] Matrixpflaster transdermales Pflaster

ratiopharm

| | | | | | |
|--|--|--|---|---|--|
| Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen | | 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, Überempfindlichkeit an der Applikations- stelle, Entzugs- erscheinungen, Pyrexie* | Dermatitis an der Applikationsstelle, Ekzem an der Applikationsstelle | |

* 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 transdermalen 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 des transdermalen Fentanyl-Pflasters und lieferten sicherheitsrelevante Daten (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Kindern und Jugendlichen entsprach das Sicherheitsprofil von transdermalen Fentanyl-Pflastern 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 transdermalen Fentanyl-Pflastern 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 %).

Bei wiederholter Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm*[®] können sich Toleranz, physische und psychische Abhängigkeit entwickeln (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Umstellung von anderen Opioiden auf *Fentanyl-ratiopharm*[®] oder bei abruptem Abbruch der Therapie kann es bei einigen Patienten zu Entzugserscheinungen, wie z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Angstzuständen und Zittern, kommen (siehe Abschnitt 4.2).

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

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

Fentanyl-ratiopharm[®] Matrixpflaster transdermales Pflaster

ratiopharm

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

Eine Überdosierung von Fentanyl zeigt sich in einer Verstärkung seiner pharmakologischen Wirkungen, wobei die Atemdepression dabei der schwerste Effekt ist.

Behandlung

Zu den unmittelbar erforderlichen Gegenmaßnahmen bei einer Atemdepression gehören das unverzügliche Entfernen des Fentanyl-ratiopharm[®]-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 sollte vorsichtig gewählt werden, 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, Opiode, 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 transdermalen Fentanyl-Pflastern 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 transdermale Fentanyl Pflaster -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 Opioiddosierung 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 Opioiddosierung 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-ratiopharm[®] wird Fentanyl über einen Zeitraum von 72 Stunden kontinuierlich systemisch abgegeben. Nach Aufkleben von Fentanyl-ratiopharm[®] 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 freisetzen 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 %.

Fentanyl-ratiopharm[®] Matrixpflaster transdermales Pflaster

ratiopharm

Nach initialer *Fentanyl-ratiopharm[®]*-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 Spannweite 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 transdermaletem Fentanyl verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Eine Erhöhung der Hauttemperatur durch die Anwendung eines Heizkissens auf niedriger Stufe über dem *Fentanyl-ratiopharm[®]*-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 transdermaletem 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 Halbwertszeit von Fentanyl als nach intravenöser Anwendung.

Nach intravenöser Anwendung betragen 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-ratiopharm[®]*-Pflasters. Die Pharmakokinetik von transdermaletem 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 Opioidtoleranz. Die geringste wirksame Fentanylkonzentration hängt von der Schmerzintensität und der vorangegangenen Opioidtherapie 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.

Fentanyl-ratiopharm[®] Matrixpflaster transdermales Pflaster

ratiopharm

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Daten von Untersuchungen mit intravenösem Fentanyl deuten darauf hin, dass ältere Patienten eine verminderte 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 transdermalen Fentanyl-Pflastern waren die pharmakokinetischen Daten zu Fentanyl im Vergleich zu denen gesunder jüngerer Studienteilnehmer nicht signifikant unterschiedlich, obwohl die Serumspitzenkonzentrationen tendenziell niedriger lagen und die Werte für die mittlere Halbwertszeit auf ungefähr 34 Stunden verlängert waren. Ältere Patienten sollten sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyltoxizität beobachtet und die Dosis wenn nötig reduziert werden (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 sollen sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyltoxizität beobachtet und die Dosis wenn nötig reduziert werden (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 transdermale 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 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 Opioidanalgetika 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.

Fentanyl-ratiopharm[®] Matrixpflaster transdermales Pflaster

ratiopharm

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Klebeschicht (Matrix)

Poly[(2-ethylhexyl)acrylat-co-(2-hydroxyethyl)acrylat-co-methylacrylat]

Trägerfolie

Polypropylenfolie

blaue Drucktinte

Abziehfolie

Poly(ethylenterephthalat)folie (silikonisiert)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jedes transdermale Pflaster ist in einen separaten Beutel verpackt.

Die Verbundfolie enthält von außen nach innen folgende Schichten:

beschichtetes Papier, low density Polyethylen-Folie, Aluminium-Folie, Surlyn (thermoplastisches Ethylen-Methacrylsäure-Copolymer).

Packung mit 5 transdermalen Pflastern

Packung mit 10 transdermalen Pflastern

Packung mit 15 transdermalen Pflastern

Packung mit 20 transdermalen Pflastern

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Hinweise für die Entsorgung:

Benutzte Pflaster sollen durch Falten mit den Klebeflächen aneinandergeklebt und danach sicher entsorgt werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Fentanyl-ratiopharm[®] 12 Mikrogramm/h Matrixpflaster

transdermales Pflaster

67331.00.00

Fentanyl-ratiopharm[®] Matrixpflaster transdermales Pflaster

ratiopharm

*Fentanyl-ratiopharm[®] 25 Mikrogramm/h Matrixpflaster
transdermales Pflaster
60686.00.00*

*Fentanyl-ratiopharm[®] 50 Mikrogramm/h Matrixpflaster
transdermales Pflaster
60686.01.00*

*Fentanyl-ratiopharm[®] 75 Mikrogramm/h Matrixpflaster
transdermales Pflaster
60686.02.00*

*Fentanyl-ratiopharm[®] 100 Mikrogramm/h Matrixpflaster
transdermales Pflaster
60686.03.00*

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

*Fentanyl-ratiopharm[®] 12 Mikrogramm/h Matrixpflaster
transdermales Pflaster
Datum der Erteilung der Zulassung: 10. Juli 2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 12. Mai 2011*

*Fentanyl-ratiopharm[®] 25/50/75/100 Mikrogramm/h Matrixpflaster
transdermales Pflaster
Datum der Erteilung der Zulassungen: 29. November 2005
Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 12. Mai 2011*

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Betäubungsmittel
Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung für die Anwendung bei chronischen Schmerzen, die nur mit Opioid-Analgetika ausreichend behandelt werden können, in der medizinischen Wissenschaft noch nicht ausreichend bekannt ist.

Fentanyl-ratiopharm[®] Matrixpflaster transdermales Pflaster

ratiopharm

ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

Für Fentanyl-ratiopharm[®] 25 Mikrogramm/h Matrixpflaster wurden im Jahr 2003 zwei Bioverfügbarkeitsstudien an 28 bzw. 30 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studien brachten folgende Ergebnisse:

1. Einfachapplikation (single dose)

Pharmakokinetische Parameter von Fentanyl nach Einfachapplikation eines Pflasters von Fentanyl-ratiopharm[®] 25 Mikrogramm/h Matrixpflaster bzw. Referenzpräparat:

| | Fentanyl-ratiopharm [®] 25 Mikrogramm/h Matrixpflaster (MW) | Referenzpräparat (MW) |
|------------------------------------|--|-----------------------|
| AUC _{0-tlast} [h x pg/ml] | 34 060,39 | 34 585,14 |
| CV [%] | 31,92 | 31,86 |
| C _{max} [pg/ml] | 624,54 | 700,01 |
| CV [%] | 32,94 | 31,46 |
| t _{max} (±SD) [h] | 31,07 (±14,96) | 25,60 (±10,01) |

AUC_{0-tlast} Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve von der Applikation bis zum letzten Messpunkt

CV coefficient of variation

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

MW geometrischer Mittelwert

SD Standardabweichung

Fentanyl-ratiopharm[®] Matrixpflaster transdermales Pflaster

ratiopharm

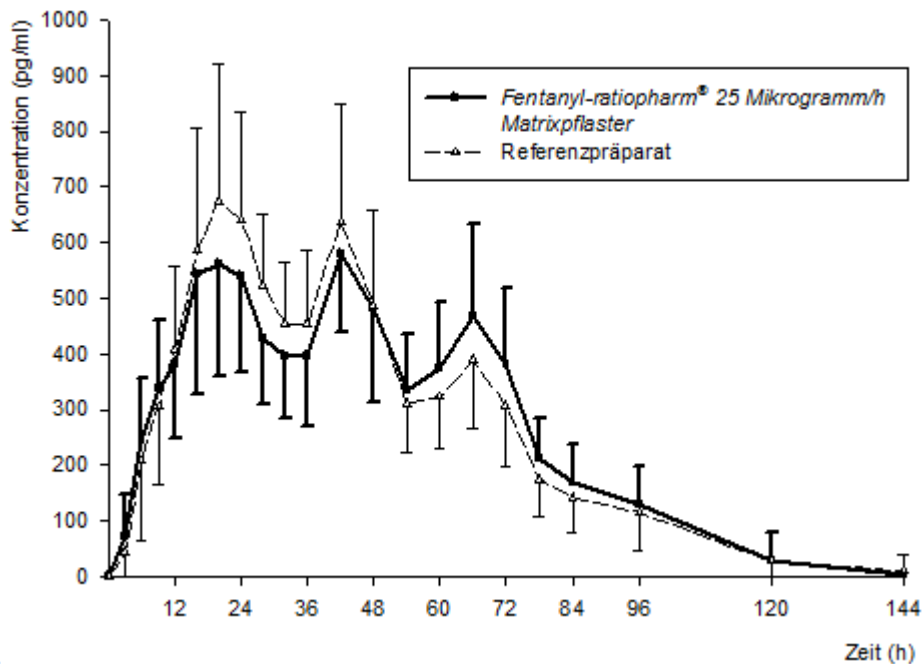


Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Fentanyl nach Einfachapplikation von *Fentanyl-ratiopharm*[®] 25 Mikrogramm/h Matrixpflaster bzw. Referenzpräparat.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Fentanyl-ratiopharm*[®] 25 Mikrogramm/h Matrixpflaster im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 98,48 %. Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC und C_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

2. Mehrfachapplikation (multiple dose)

Pharmakokinetische Parameter von Fentanyl nach einer Mehrfachapplikation von *Fentanyl-ratiopharm*[®] 25 Mikrogramm/h Matrixpflaster bzw. Referenzpräparat:

| | <i>Fentanyl-ratiopharm</i> [®] 25 Mikrogramm/h Matrixpflaster (MW) | Referenzpräparat (MW) |
|----------------------------------|---|-----------------------|
| AUC _{ss0-τ} [h x pg/ml] | 34 365,31 | 34 175,50 |
| CV [%] | 42,31 | 29,15 |
| C _{ssmax} [pg/ml] | 718,37 | 741,25 |
| CV [%] | 93,71 | 28,37 |
| PTF [%] | 53,60 | 69,81 |
| CV [%] | 72,24 | 41,51 |
| t _{ssmax} (±SD) [h] | 25 (±11) | 32 (±11) |

Fentanyl-ratiopharm[®] Matrixpflaster transdermales Pflaster

ratiopharm

| | |
|------------------|--|
| $AUC_{ss0-\tau}$ | Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve im steady state, gemessen vom Zeitpunkt Null bis zum Zeitpunkt τ |
| CV (%) | coefficient of variation |
| $C_{ss,max}$ | maximale Plasmakonzentration im steady state |
| PTF | peak trough fluctuation |
| t_{ssmax} | Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration im steady state |
| SD | Standardabweichung |
| MW | geometrischer Mittelwert |

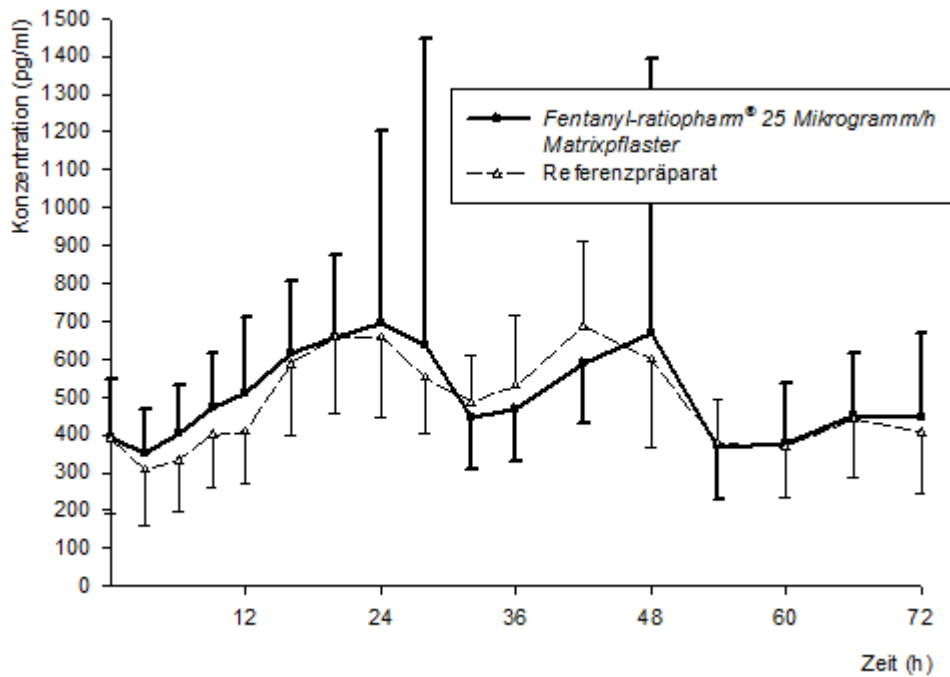


Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Fentanyl nach mehrfacher Applikation von *Fentanyl-ratiopharm[®] 25 Mikrogramm/h Matrixpflaster* bzw. Referenzpräparat – Verlauf nach letzter Applikation

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Fentanyl-ratiopharm[®] 25 Mikrogramm/h Matrixpflaster* im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 100,56 %.

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC und $C_{ss,max}$ dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.