

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

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

Actiq® 600 Mikrogramm Lutschtablette, gepresst, mit integriertem Applikator zur Anwendung in der Mundhöhle¹

Actiq® 800 Mikrogramm Lutschtablette, gepresst, mit integriertem Applikator zur Anwendung in der Mundhöhle¹

Actiq® 1200 Mikrogramm Lutschtablette, gepresst, mit integriertem Applikator zur Anwendung in der Mundhöhle¹

Actiq® 1600 Mikrogramm Lutschtablette, gepresst, mit integriertem Applikator zur Anwendung in der Mundhöhle¹

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Eine Lutschtablette enthält 200 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat).

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

Eine Lutschtablette enthält 400 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Lutschtablette enthält ca. 1,89 g Glucose und 20-36 mg Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

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

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

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

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

Erwachsene

Dosistitration und Erhaltungstherapie

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

a) Titration

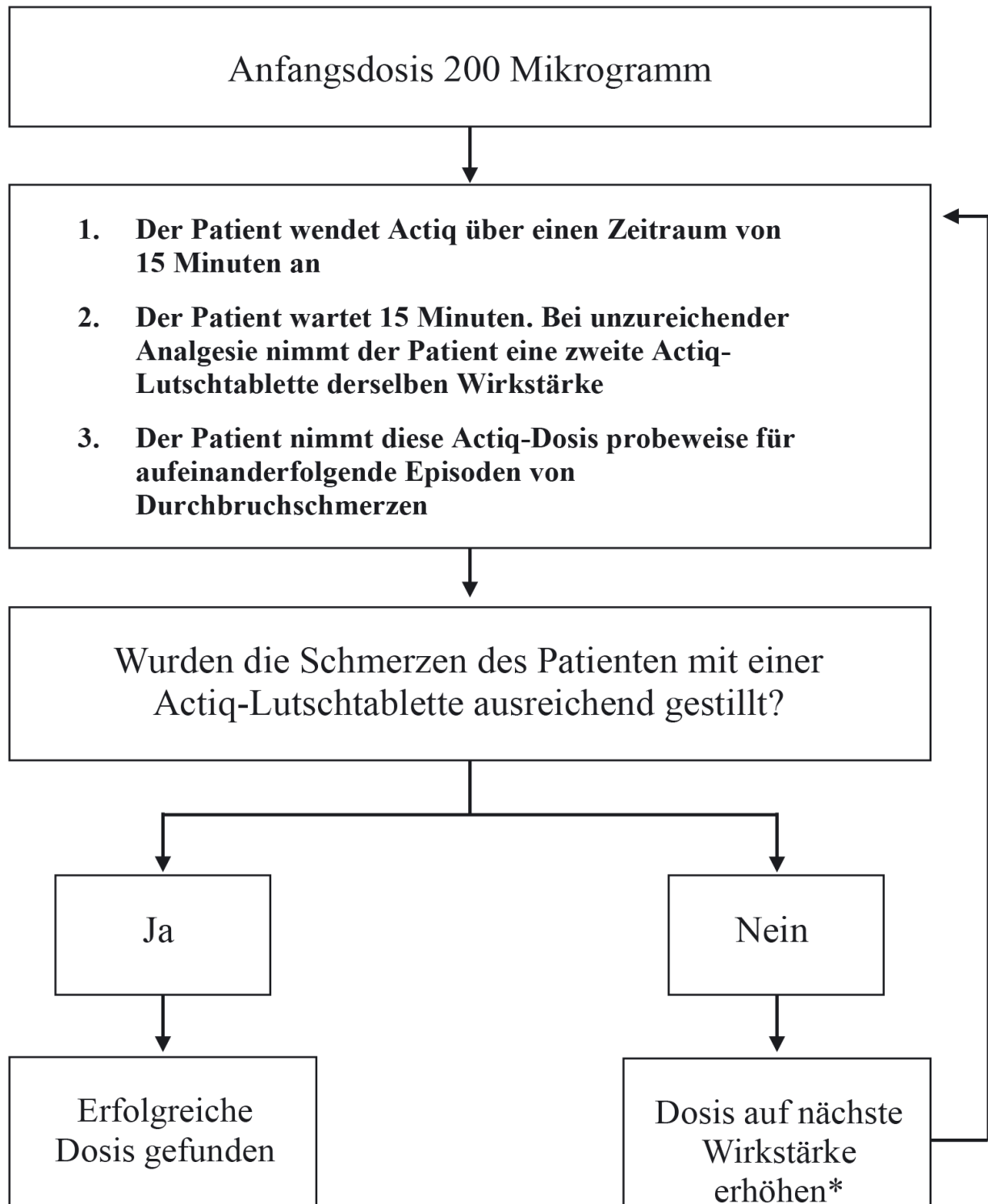
Bevor die Patienten auf Actiq eingestellt werden, wird davon ausgegangen, dass die vorbestehenden chronischen Schmerzen durch eine Opioid-Therapie unter Kontrolle gebracht sind und dass in der Regel höchstens vier Episoden mit Durchbruchschmerzen pro Tag auftreten.

Die Anfangsdosis von Actiq sollte 200 Mikrogramm betragen, wobei die Dosis nach Bedarf schrittweise durch die Palette der verfügbaren Wirkstärken (200, 400, 600¹, 800¹, 1200¹ und 1600¹ Mikrogramm) hochtitriert wird. Die Patienten sollten sorgfältig überwacht werden, bis eine Dosis erreicht ist, die mit einer einzelnen Lutschtablette pro Durchbruchschmerzepisode bei akzeptablen Nebenwirkungen ausreichend schmerzstillend wirkt. Diese Dosis wird als erfolgreiche Dosis bezeichnet.

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

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

Actiq Dosistitration



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

b) Erhaltungstherapie

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

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

Erneute Dosisanpassung

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

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

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

Behandlungsdauer und -ziele

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

Therapiebeendigung

Actiq sollte sofort abgesetzt werden, wenn der Patient keine Durchbruchschmerzen mehr hat. Die Basistherapie der Dauerschmerzen sollte wie verordnet fortgesetzt werden.

Ist ein Absetzen sämtlicher Opiode erforderlich, muss der Patient engmaschig ärztlich überwacht werden, da eine allmähliche Reduktion der Opioid-Dosis notwendig ist um mögliche Entzugserscheinungen durch plötzliches Absetzen zu vermeiden.

Anwendung bei älteren Patienten

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

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

Anwendung bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

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

Kinder und Jugendliche

Jugendliche ab 16 Jahren: Siehe Dosierung bei Erwachsenen.

Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren:

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

Art der Anwendung

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Versehentliche Anwendung bei Kindern

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

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

Opioid-Basistherapie

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

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Unter der wiederholten Anwendung von Opioiden kann sich eine Gewöhnung, physische Abhängigkeit und psychische Abhängigkeit entwickeln. Fentanyl kann auf ähnliche Weise wie andere Opiode missbraucht werden, und alle Patienten, die Opiode 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 Actiq kann zu einer Opioidgebrauchsstörung führen. Eine höhere Dosis und eine längere Behandlung mit Opioiden können das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln. Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Actiq kann Überdosierung und/oder Tod zur Folge haben. Das Risiko für die Entwicklung einer Opioidgebrauchsstörung ist erhöht bei Patienten mit Substanzgebrauchsstörungen (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären (Eltern oder Geschwister) Vorgeschichte, bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) in der Anamnese.

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

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

Hyperalgesie

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

Endokrine Wirkungen

Opiode 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.

Unter Anwendung von Opioiden einschließlich Fentanyl Lutschtabletten wurden Fälle von Nebenniereninsuffizienz beschrieben, die häufiger nach mehr als einmonatiger Anwendung auftraten. Der Patient ist vom Opioid zu entwöhnen, damit sich die Nebennierenfunktion erholen kann, und die Kortikosteroidbehandlung ist fortzusetzen, bis sich die Nebennierenfunktion normalisiert hat (siehe Abschnitt 4.8).

Atemdepression

Wie bei allen Opioiden besteht auch bei Anwendung von Actiq das Risiko einer klinisch signifikanten Atemdepression und die Patienten sollten entsprechend überwacht werden. Bei der Dosistitration mit Actiq sollte daher bei Patienten mit nicht schwerwiegender chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder anderen Erkrankungen, die mit einer Anfälligkeit für Atemdepression einhergehen, mit besonderer Sorgfalt vorgegangen werden, da bei diesen Patienten schon normale therapeutische Dosen von Actiq den Atemantrieb soweit erniedrigen können, dass eine Ateminsuffizienz eintritt.

Schlafbezogene Atemstörungen

Opiode können schlafbezogene Atemstörungen einschließlich zentrale Schlafapnoe (ZSA) und schlafbezogene Hypoxämie verursachen. Die Anwendung von Opioiden führt zu einem dosisabhängigen Anstieg des Risikos für eine ZSA. Bei Patienten mit ZSA ist eine Senkung der Opioidgesamtdosis in Erwägung zu ziehen.

Alkohol

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

Risiken bei gleichzeitiger Verabreichung von Benzodiazepinen

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden, auch von Actiq, mit Benzodiazepinen kann zu starker Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken dürfen Opiode und Benzodiazepine nur an Patienten, für die keine alternative Behandlungsoption in Frage kommt, begleitend verabreicht werden.

Wird entschieden, Actiq begleitend zu Benzodiazepinen zu verschreiben, sind die jeweils 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).

Intrakranielle Wirkungen einer CO₂-Retention, Bewusstseinsstörungen, Kopfverletzungen

Bei Patienten, die auf die intrakraniellen Wirkungen einer CO₂-Retention besonders empfindlich reagieren können, beispielsweise Patienten mit Hinweisen auf erhöhten intrakraniellen Druck oder mit Bewusstseinsstörungen, sollte Actiq nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit Kopfverletzungen können Opioide den klinischen Verlauf der Therapie verschleiern und sollten daher nur verabreicht werden, wenn dies klinisch angezeigt ist.

Bradyarrhythmien

Fentanyl kann Bradykardien hervorrufen. Bei Patienten mit früheren oder vorbestehenden Bradyarrhythmien sollte Fentanyl mit Vorsicht angewendet werden.

Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

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

Hypovolämie, Hypotonie

Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit Hypovolämie und Hypotonie geboten.

Karies-Risiko

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

Serotonin-Syndrom

Vorsicht ist geboten, wenn Actiq 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-Hemmern]), auftreten (siehe Abschnitt 4.3). Dies kann im Rahmen der empfohlenen Dosierung auftreten.

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

Falls ein Serotonin-Syndrom vermutet wird, sollte die Behandlung mit Actiq abgebrochen werden.

Anaphylaxie, Überempfindlichkeit

In Verbindung mit der Anwendung von oralen transmukosalen Fentanyl-Präparaten wurde über Anaphylaxie und Überempfindlichkeit berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Kinder und Jugendliche

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

Doping

Die Anwendung von Actiq kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Actiq als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Sonstige BestandteileGlucose

Enthält ca. 1,89 g Glucose pro Dosis. Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen. Patienten mit der seltenen Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Kann schädlich für die Zähne sein.

Sucrose

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden. Kann schädlich für die Zähne sein.

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige WechselwirkungenSubstanzen, die die Wirkung von CYP3A4 beeinträchtigenCYP3A4-Inhibitoren

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

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

CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung mit Wirkstoffen, die eine 3A4-Aktivität induzieren, kann zu einer erniedrigten Wirksamkeit von Actiq führen.

Substanzen, die ZNS-dämpfende Effekte verstärken können

Die gleichzeitige Verabreichung von Fentanyl mit anderen ZNS-dämpfenden Arzneimitteln wie anderen Opioiden, Sedativa oder Hypnotika (einschließlich Benzodiazepinen), Allgemeinanästhetika, Phenothiazinen, Tranquilizern, Skelettmuskelrelaxantien, sedierenden Antihistaminika, Gabapentinen (Gabapentin und Pregabalin) und Alkohol kann zusätzliche sedierende Wirkungen verursachen, die zu Atemdepression, Hypotonie, tiefer Sedierung, Koma führen oder tödlich ausgehen können (siehe Abschnitt 4.4).

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).

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 Verabreichung 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 lebensbedrohenden Zustands, erhöhen (siehe Abschnitt 4.3).

Natriumoxybat

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die Natriumoxybat oder Fentanyl enthalten, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung mit Natriumoxybat muss vor Beginn der Behandlung mit Actiq abgesetzt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Fentanyl bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Opioid-Analgetika können eine Atemdepression beim Neugeborenen hervorrufen. Bei Langzeitanwendung während der Schwangerschaft besteht das Risiko für ein neonatales Opioid-Entzugssyndrom, das, falls es nicht erkannt und behandelt wird, lebensbedrohend sein kann, und eine Behandlung entsprechend den von neonatologischen Experten entwickelten Protokollen bedarf. Actiq sollte während einer Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer wenn es eindeutig notwendig ist.

Wenn die Anwendung von Opioiden in der Schwangerschaft über einen längeren Zeitraum erforderlich ist, ist die Patientin auf das Risiko eines neonatalen Opioid-Entzugssyndroms hinzuweisen und sicherzustellen, dass eine geeignete Behandlung verfügbar sein wird (siehe Abschnitt 4.8).

Es wird angeraten, Fentanyl während der Wehen und der Geburt (inklusive Kaiserschnitt) nicht anzuwenden, da es die Plazentaschranke durchdringt und beim Foetus zu einer Atemdepression führen kann. Das plazentare Transferverhältnis beträgt 0,44 (Verhältnis Foetus: Mutter 1,00 : 2,27).

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Anwendung von Actiq sind typische Opioid-Nebenwirkungen zu erwarten. Häufig verschwinden diese bei fortgesetzter Anwendung des Präparats oder verlieren an Intensität, während der Patient auf die am besten geeignete Dosis eingestellt wird. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen sind Atemdepression (die möglicherweise zu Apnoe oder Atemstillstand führt), Kreislaufdepression, Hypotonie und Schock; alle Patienten sollten diesbezüglich genau überwacht werden.

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

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

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Behandlung mit Actiq und/oder anderen Fentanyl-haltigen Präparaten in klinischen Studien sowie bei der Anwendung seit Erteilung der Zulassung berichtet.

Die Nebenwirkungen sind unten nach Systemorganklassen und Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention geordnet aufgeführt.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Systemorganklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktische Reaktion, Zungenödem, Lippenödem
Endokrine Erkrankungen				Nebennierenrindeninsuffizienz, Androgendefizit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitlosigkeit		
Psychiatrische Erkrankungen		Verwirrtheit, Angst, Halluzinationen, Depressionen, emotionale Labilität	Alpträume, Depersonalisierung, Denkstörungen, Euphorie	Schlaflosigkeit, Arzneimittelabhängigkeit (Sucht), Arzneimittelmissbrauch (siehe Abschnitt 4.4), Delirium
Erkrankungen des Nervensystems	Schläfrigkeit, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen	Bewusstlosigkeit, Krampfanfälle, Schwindel, Myoklonien, Sedierung, Parästhesien (einschließlich Hyperästhesie/periorale Parästhesien), abnormer Gang/Koordinationsstörungen, Geschmacksstörungen	Koma, schleppende Sprache	
Augenerkrankungen		Sehstörungen (verschwommenes Sehen, Doppelsehen)		
Gefäßerkrankungen			Vasodilatation	Flush, Hitzewallungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe			Pharynxödem, Atemdepression, Schlafapnoe-Syndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Bauchschmerzen	Mundtrockenheit, Dyspepsie, Stomatitis, Zungenerkrankungen (z. B. Brennen, Ulzera), Blähungen, aufgetriebenes Abdomen	Ileus, Mundulzera, Karies, Zahnfleischbluten	Zahnverlust, Zahnfleischschwund, Gingivitis, Diarrhoe
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Juckreiz, Schwitzen, Ausschlag	Urtikaria	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnverhalten		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Reaktionen an der Applikationsstelle einschließlich Reizungen, Schmerzen und Ulzerationen, Unwohlsein		Fatigue, periphere Ödeme, Pyrexie, Entzugssyndrom*, neonatales Entzugssyndrom (siehe Abschnitt 4.6), Arzneimitteltoleranz, Blutung an der Anwendungsstelle
Untersuchungen		Gewicht erniedrigt		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Unfallbedingte Verletzungen (z. B. durch Stürze)		

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Toleranz

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

Arzneimittelabhängigkeit

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 ÜberdosierungSymptome

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

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

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

Behandlung

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

Überdosierung (versehentliches Verschlucken) bei Patienten, die noch nicht mit Opioiden vorbehandelt waren

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

Überdosierung bei Patienten, die eine Opioid-Basistherapie erhalten

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

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

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

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

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

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

Opiode 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).

Eine weitere sekundäre pharmakologische Wirkung ist die Miosis.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Einführung

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

Resorption

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Linearität/Nicht-Linearität

Die Dosisproportionalität über den Bereich der zur Verfügung stehenden Wirkstärken von Actiq (200 Mikrogramm bis 1600¹ Mikrogramm) wurde nachgewiesen.

Kinder

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

In einer Studie zur Fertilität und frühen embryonalen Entwicklung an Ratten wurde bei hohen Dosierungen (300 µg/kg/Tag, s.c.) ein durch die männlichen Tiere vermittelter Effekt beobachtet. Dieser Effekt stimmt mit den sedierenden Wirkungen von Fentanyl im Tierversuch

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

je nach Importland

Lutschtablette:

Stärkehydrolysat (enthält Glucose)

Citronensäure

Dinatriumhydrogenphosphat

Actiq Lutschtablette

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

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

Poly-[O-(hydrogen-(oct-1-en-1-yl)succinyl)]stärke), Natriumsalz (E 1450)

Puderzucker (enthält Sucrose (Saccharose) und Maisstärke)

Gereinigtes Wasser

Druckfarbe:

Gereinigtes Wasser

Entwachster weißer Schellack

Propylenglycol

Brillantblau FCF (E 133)

Ammoniumhydroxid (E 527) zur pH-Einstellung

oder

Lutschtablette:

Stärkehydrolysat (enthält Glucose)

Citronensäure

Dinatriumhydrogenphosphat

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

Magnesiumstearat

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

Poly-[O-(hydrogen-(oct-1-en-1-yl)succinyl)]stärke), Natriumsalz (E 1450)

Puderzucker (enthält Sucrose (Saccharose) und Maisstärke)

Gereinigtes Wasser

Druckfarbe:

Gereinigtes Wasser

Entwachster weißer Schellack

Brillantblau FCF (E 133)

Ammoniumhydroxid (E 527) zur pH-Einstellung

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Bis zur Anwendung im Schutzblister aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Lutschtabletten mit restlichem Wirkstoff sollten niemals weggeworfen oder verlegt werden. Gebrauchtes oder ungebrauchtes aber nicht länger benötigtes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

kohlpharma GmbH

Im Holzhau 8

66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER

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

7011499.00.00

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

7006429.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 02. März 2023

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 02. November 2021

10. STAND DER INFORMATION

März 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Betäubungsmittel

¹ zzt. nicht im Sortiment der kohlpharma

® Actiq ist eine eingetragene Marke der Anesta LLC