

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

FentAristo 200 Mikrogramm Buccalfilm
FentAristo 400 Mikrogramm Buccalfilm
FentAristo 600 Mikrogramm Buccalfilm
FentAristo 800 Mikrogramm Buccalfilm
FentAristo 1200 Mikrogramm Buccalfilm

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

FentAristo 200 Mikrogramm Buccalfilm
Jeder Buccalfilm enthält: 200 Mikrogramm Fentanyl (als Fentanylcitrat),

FentAristo 400 Mikrogramm Buccalfilm
Jeder Buccalfilm enthält: 400 Mikrogramm Fentanyl (als Fentanylcitrat),

FentAristo 600 Mikrogramm Buccalfilm
Jeder Buccalfilm enthält: 600 Mikrogramm Fentanyl (als Fentanylcitrat),

FentAristo 800 Mikrogramm Buccalfilm
Jeder Buccalfilm enthält: 800 Mikrogramm Fentanyl (als Fentanylcitrat), bzw.

FentAristo 1200 Mikrogramm Buccalfilm
Jeder Buccalfilm enthält: 1200 Mikrogramm Fentanyl (als Fentanylcitrat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Siehe Tabelle

und enthält Pfefferminzöl. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Buccalfilm

FentAristo ist ein lösliches, rechteckiges, flaches und flexibles Filmplättchen (Buccalfilm) mit einer rosafarbenen und einer weißen Seite, dass die Abgabe von Fentanyl direkt in die Blutbahn ermöglicht. Der Wirkstoff Fentanyl befindet sich in der rosafarbenen Schicht. Die weiße Deckschicht minimiert die Menge Fentanyl, die in den Speichel abgegeben wird, um ein Verschlucken des Wirkstoffes zu vermeiden.

Die Abbildung zeigt die Größe der verfügbaren Stärken von FentAristo.

Jeder Buccalfilm ist einzeln in einem kindergesicherten Beutel verpackt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

FentAristo ist angezeigt für die Behandlung von Durchbruchschmerzen bei erwachsenen Krebspatienten, die bereits eine Opioid-Basistherapie gegen ihre chronischen Tumorschmerzen erhalten. Bei Durchbruchschmerzen handelt es sich um eine vorübergehende Verschlimmerung der Schmerzen, die trotz anderweitig kontrollierter Dauerschmerzen auftritt.



(Bei elektronischer Ansicht werden die Größen möglicherweise nicht korrekt angezeigt.)

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

Die Behandlung sollte von einem Arzt eingeleitet und weitergeführt werden, der Erfahrung mit einer Opioid-Therapie bei Krebspatienten hat. Zur Minimierung des Risikos von Opioid-bedingten Nebenwirkungen und zur Ermittlung der individuell wirksamen Dosis ist es unabdingbar, die Patienten während des Titrationsprozesses engmaschig ärztlich zu überwachen.

Da die individuell ausreichend wirksame Dosis von FentAristo für Durchbruchschmerzen nicht anhand der täglichen Opioid-Basistherapie oder anhand einer anderen Medikation für Durchbruchschmerzen vorherzubestimmen ist, muss diese durch Dosistitration ermittelt werden.

Dosistitration

Voraussetzung für die Dosistitration von FentAristo ist, dass die Dauerschmerzen der Patienten durch eine Opioid-Basistherapie angemessen kontrolliert werden. Für Patienten, bei denen innerhalb eines Tages mehr als vier Attacken von Durchbruchschmerzen auftreten, sollte eine Erhöhung der Opioid-Basistherapie in Erwägung gezogen werden, bevor mit der Dosistitration von FentAristo begonnen wird.

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

Aufgrund unterschiedlicher Resorptionsprofile darf die Umstellung nicht im Verhältnis 1 : 1 erfolgen. Wenn von einem anderen oralen Fentanylcitrat-haltigen Arzneimittel umgestellt wird, ist eine unabhängige Dosistitration mit FentAristo erforderlich, da die Bioverfügbarkeit der Arzneimittel signifikant unterschiedlich ist (siehe Abbildung im Abschnitt 5.2).

Anfangsdosis

Die Anfangsdosis von FentAristo sollte 200 Mikrogramm betragen. Diese kann nach Bedarf durch das Spektrum der verfügbaren Dosisstärken (200, 400, 600, 800 und 1200 Mikrogramm) auftritiert werden. Der Titrationsprozess sollte sorgfältig überwacht werden, bis die Dosis ermittelt ist, die während einer Durchbruchschmerzattacke eine hinreichende Analgesie bei akzeptablen Nebenwirkungen bewirkt.

Diese Dosis wird als die individuell wirksame Dosis bezeichnet. Zwischen den Anwendungen von FentAristo sollte mindestens ein Abstand von vier Stunden eingehalten werden.

Eine höhere Dosierung lässt sich auch mit FentAristo 200 Mikrogramm Buccalfilme erreichen, indem mehrere Buccalfilme der Stärke 200 Mikrogramm gleichzeitig angewendet werden:

- 1 FentAristo 200 Mikrogramm Buccalfilm entspricht einer Dosis von 200 Mikrogramm
- 2 FentAristo 200 Mikrogramm Buccalfilm entsprechen einer Dosis von 400 Mikrogramm
- 3 FentAristo 200 Mikrogramm Buccalfilm entsprechen einer Dosis von 600 Mikrogramm
- 4 FentAristo 200 Mikrogramm Buccalfilm entsprechen einer Dosis von 800 Mikrogramm

Sollte die gleichzeitige Anwendung von 4 Buccalfilmen der Stärke 200 Mikrogramm (800 Mikrogramm) zur Schmerzlinderung nicht ausreichen, kann die Anwendung von FentAristo 1200 Mikrogramm angezeigt sein. Dies ist die höchste verfügbare Stärke von FentAristo.

Wenn nach Anwendung einer bestimmten Dosisstärke eine ausreichende Schmerzlinderung erzielt wird, sollten nachfolgende Durchbruchschmerzattacken mit der so ermittelten FentAristo Dosis behandelt werden.

Wenn innerhalb von 30 Minuten nach der Anwendung einer bestimmten FentAristo Dosis keine ausreichende Schmerzlinderung erzielt wird, und der Patient die Dosis vertragen hat, sollte der Patient zur Behandlung der folgenden Durchbruchschmerzattacke die nächsthöhere FentAristo Dosis anwenden.

Wird innerhalb von 30 Minuten nach Anwendung von FentAristo 1200 Mikrogramm Buccalfilm (der höchsten verfügbaren Stärke) keine ausreichende Schmerzlinderung erzielt, sollten der behandelnde Arzt und der Patient andere Therapiemöglichkeiten besprechen.

FentAristo, Stärke (Mikrogramm)	200	400	600	800	1200
sonstiger Bestandteil					
Propylenglycol (E 1520) (mg)	0,17	0,35	0,52	0,70	1,04
Natriumbenzoat (E 211) (mg)	0,11	0,23	0,34	0,46	0,69
Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218) (mg)	0,12	0,24	0,36	0,48	0,71
Propyl-4-hydroxybenzoat (E 216) (mg)	0,03	0,06	0,09	0,12	0,18

Während des Titrationsvorgangs ist es möglich, durch die Kombination von niedrig dosierten Buccalfilmen zur nächsthöheren Dosis zu gelangen. Die kombinierte Anwendung von Dosen, die insgesamt 1200 Mikrogramm überschreiten, wurde nicht unter kontrollierten Bedingungen geprüft.

Soweit vom behandelnden Arzt verordnet, darf der Patient ein weiteres Arzneimittel gegen Durchbruchschmerzen anwenden, wenn während einer Durchbruchschmerzattacke innerhalb von 30 Minuten nach der Anwendung eines FentAristo Buccalfilms keine ausreichende Schmerzlinderung erzielt wird. Wenn nicht akzeptable Nebenwirkungen von FentAristo oder Anzeichen für eine Opioid-Toxizität beobachtet wurden, dürfen keine weiteren Opioid-haltigen Arzneimittel angewendet werden (siehe Abbildung).

Erhaltungstherapie

Sobald die individuell wirksame Dosis ermittelt worden ist, sollte die Anwendung von FentAristo auf vier oder weniger Durchbruchschmerzattacken pro Tag beschränkt werden. Zwischen den Anwendungen ist ein Abstand von mindestens 4 Stunden einzuhalten. FentAristo sollte pro Attacke nur einmal angewendet werden.

Anpassung der Dosis

Um dauerhaft eine ausreichende Linderung der Durchbruchschmerzen zu erreichen, kann bei einigen Patienten eine Anpassung der FentAristo- bzw. der Opioid-Basistherapie erforderlich werden. Bei Patienten, bei denen über einen Zeitraum von mehr als vier aufeinander folgenden Tagen mehr als vier Attacken von Durchbruchschmerzen pro Tag auftreten, sollte eine Dosiserhöhung der für den Dauerschmerz verwendeten Opioid-Basistherapie in Erwägung gezogen werden. Wird die Dosis des lang wirksamen Opioids erhöht, kann eine Überprüfung der

zur Behandlung der Durchbruchschmerzen verabreichten FentAristo Dosis erforderlich werden.

Es ist unerlässlich, dass jede Änderung der Schmerztherapie unter engmaschiger ärztlicher Kontrolle erfolgt.

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

Behandlungsdauer und -ziele

Vor Beginn der Behandlung mit FentAristo 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). FentAristo sollte nicht länger als notwendig angewendet werden.

Beendigung der Therapie

FentAristo sollte sofort abgesetzt werden, wenn der Patient nicht mehr unter Durchbruchschmerz-Episoden leidet. Die Opioid-Basistherapie zur Behandlung der chronischen Schmerzen sollte wie verordnet fortgesetzt werden.

Ist ein Absetzen der gesamten Opioid-Therapie erforderlich, muss der Patient engmaschig ärztlich überwacht werden, um das

Risiko von Entzugserscheinungen durch abruptes Absetzen zu vermeiden.

Art der Anwendung

Der Patient sollte

- den Beutel mit FentAristo erst unmittelbar vor der Anwendung entsprechend der auf dem Beutel gegebenen Hinweise öffnen,
- die Innenseite der Wange mit Hilfe der Zunge benetzen oder den Mund mit Wasser ausspülen, um so die für die Platzierung von FentAristo Buccalfilm vorgesehene Stelle anzufeuchten,
- den FentAristo Buccalfilm mit trockenen Händen so zwischen Daumen und Zeigefinger nehmen, dass die rosafarbene Seite zum Daumen hinzeigt,
- den FentAristo Buccalfilm so im Mund platzieren, dass die rosafarbene Seite flach an der Innenseite der Wange anliegt,
- den Film dann dort mindestens 5 Sekunden lang andrücken, bis er fest haftet. Jetzt ist die weiße Seite sichtbar.

Hinweis für FentAristo 200 Mikrogramm Buccalfilm

- Falls mehrere FentAristo Buccalfilme gleichzeitig angewendet werden, sollte der Patient darauf achten, dass jeder Film direkt an der Mundschleimhaut haftet. Um eine Überlappung zu vermeiden, ist es auch möglich, die Filme jeweils an der linken und der rechten Wangeninnenseite zu platzieren.

Nun sollte der FentAristo Buccalfilm von selbst dort haften bleiben. Nach 5 Minuten dürfen die Patienten etwas trinken.

Normalerweise löst sich der FentAristo Buccalfilm innerhalb von 15 bis 30 Minuten nach der Anwendung vollständig auf. In einzelnen Fällen kann dieser Vorgang auch länger als 30 Minuten dauern. Dies beeinflusst jedoch nicht die Aufnahme des Wirkstoffs. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass jede Manipulation des Buccalfilms mit der Zunge oder den Fingern zu vermeiden ist. Solange dieser sich nicht vollständig aufgelöst hat, sollten die Patienten nichts essen.

Wird ein FentAristo Buccalfilm gekaut und/oder verschluckt, könnte das zu geringeren maximalen Konzentrationen und damit zu einer geringeren Bioverfügbarkeit als bei der bestimmungsgemäßen Anwendung führen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von FentAristo bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Anwendung bei älteren Menschen (über 65 Jahre)

Es wurde gezeigt, dass Patienten über 65 Jahre im Vergleich zu jüngeren empfindlicher auf intravenös verabreichtes Fentanyl reagieren. Bei älteren Menschen verläuft die Eliminierung von Fentanyl langsamer, und die terminale Halbwertszeit ist länger. Dadurch kann es zu einer Akkumulation des Wirkstoffes und somit zu einem höheren Risiko für unerwünschte Wirkungen kommen. Aus diesem Grund ist die Dosistitration mit besonderer Vorsicht anzugehen.

Dosistitration – Einzelheiten siehe oben

FentAristo ist in 5 Dosisstärken verfügbar;
200, 400, 600, 800 und 1200 Mikrogramm

Start ⇒ Die Anfangsdosis beträgt 200 Mikrogramm



Die Dosierung ist schrittweise unter Verwendung der nächsthöheren FentAristo Dosis so weit aufzutitrieren, bis die Dosis erreicht ist, die beim Patienten eine ausreichende Analgesie bei akzeptablen Nebenwirkungen bewirkt.



JA

Sobald eine ausreichende Schmerzlinderung erreicht ist, werden nachfolgende Durchbruchschmerzattacken mit der ermittelten Dosis behandelt.

NEIN

Wenn innerhalb von 30 Minuten nach der Anwendung keine ausreichende Schmerzlinderung erreicht wird, und der Patient die Dosis vertragen hat, sollte die folgende Durchbruchschmerzattacke mit der nächsthöheren FentAristo Dosis behandelt werden.

Zwischen den Anwendungen von FentAristo sollte ein Abstand von mindestens vier Stunden eingehalten werden. Tritt während der Durchbruchschmerzattacke innerhalb von 30 Minuten keine hinreichende Schmerzlinderung ein, kann der Patient notfalls ein weiteres Arzneimittel nach Anweisung des behandelnden Arztes anwenden.

In klinischen Studien wurde jedoch kein Unterschied hinsichtlich der mittleren titrierten Dosis von FentAristo bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter und solchen, die jünger als 65 Jahre waren, festgestellt.

Anwendung bei speziellen Patientengruppen

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionseinschränkungen ist während des Titrationsvorgangs besondere Vorsicht geboten.

Patienten mit einer Mukositis vom Schweregrad 1 sollten sorgfältig überwacht werden. Gegebenenfalls ist eine Dosisanpassung zu erwägen. Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von FentAristo bei Patienten mit einem höheren Schweregrad der Mukositis als Grad 1 wurden nicht untersucht.

Falls der Beutel vor dem Öffnen bereits beschädigt wurde, darf der Buccalfilm nicht verwendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Gleichzeitige Anwendung von Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmer), bzw. innerhalb von zwei Wochen nach Beendigung einer Therapie mit MAO-Hemmern (siehe auch Abschnitt 4.5)
- Patienten, die mit natriumoxybathaltigen Arzneimitteln behandelt werden
- Schwere Atemdepression oder schwere obstruktive Lungenerkrankungen
- Patienten ohne Opioid-Basistherapie (siehe Abschnitt 4.1), da ein erhöhtes Risiko für eine Atemdepression besteht
- Behandlung akuter Schmerzen, welche keine Durchbruchschmerzen darstellen

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, FentAristo an einem sicheren und geschützten Ort aufzubewahren, der für Dritte unzugänglich ist.

Die Patienten und die sie pflegenden Personen müssen darüber in Kenntnis gesetzt werden, dass FentAristo einen Wirkstoff in einer Menge enthält, die für ein Kind tödlich sein kann. Daher ist FentAristo stets für Kinder und Nicht-Patienten unzugänglich aufzubewahren.

Zur Minimierung des Risikos von Opioidbedingten Nebenwirkungen und zur Ermittlung der individuell wirksamen Dosis ist es unabdingbar, die Patienten während des Titrationsprozesses engmaschig ärztlich zu überwachen.

Es ist wichtig, dass die Basistherapie mit retardierten Opioiden zur Behandlung der Dauerschmerzen stabil eingestellt ist, bevor die Therapie mit FentAristo begonnen wird.

Atemdepression

Im Zusammenhang mit der Anwendung von FentAristo besteht das Risiko einer klinisch relevanten Atemdepression. Besondere Vorsicht ist bei der Titration von FentAristo bei Patienten mit nicht schwerwiegender

chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder anderen Erkrankungen geboten, die diese Patienten für eine Atemdepression prädisponieren. Bei diesen Patienten kann es sogar bei den üblichen therapeutischen Dosen von FentAristo zu Verringerung des Atemantriebes bis hin zur respiratorischen Insuffizienz kommen.

Schlafbezogene Atemstörungen

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

Erhöhter intrakranieller Druck

FentAristo sollte nur mit äußerster Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die besonders anfällig für intrakranielle Wirkungen einer CO₂-Retention sein können, wie zum Beispiel Patienten mit Anzeichen eines erhöhten intrakraniellen Drucks oder einer Bewusstseinsbeeinträchtigung. Opiode können den klinischen Verlauf bei Patienten mit Kopfverletzungen verschleiern und sollten nur dann zum Einsatz kommen, wenn dies klinisch gerechtfertigt ist.

Herzerkrankung

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

Besondere Aufmerksamkeit erfordern auch Patienten mit Hypovolämie und Hypotonie.

Eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion

Ebenfalls mit Vorsicht sollte FentAristo bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen angewendet werden. Der Einfluss einer eingeschränkten Leber- oder Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik des Arzneimittels wurde nicht untersucht. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Clearance von Fentanyl nach intravenöser Anwendung bei Bestehen einer Leber- oder Nierenerkrankung aufgrund der Veränderungen von metabolischer Clearance und Plasmaproteinen beeinflusst wird. Nach der Anwendung von FentAristo kann eine eingeschränkte Leber- bzw. Nierenfunktion sowohl die Bioverfügbarkeit des Fentanyl erhöhen als auch dessen systemische Clearance herabsetzen, was verstärkte und verlängerte Opioideffekte zur Folge haben kann. Daher ist während des Titrationsvorgangs bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leber- oder Nierenerkrankung besondere Sorgfalt geboten.

Serotonin-Syndrom

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von serotonergen Arzneimitteln wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRIs) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmern (SNRIs) sowie von Arzneimitteln, die den Serotoninstoffwechsel beeinträchtigen [einschließlich Monoaminoxidase(MAO)-Hemmern], kann sich ein mögli-

cherweise lebensbedrohliches Serotonin-Syndrom ausbilden. Dies kann auch innerhalb der empfohlenen Dosierung auftreten.

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

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

Risiko bei gleichzeitiger Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder ähnlichen Medikamenten

Gleichzeitige Anwendung von FentAristo und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Wirkstoffen kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Wegen dieses Risikos sollte die gleichzeitige Verordnung mit solchen sedierenden Arzneimitteln den Patienten vorbehalten bleiben, für die es keine anderen Behandlungsoptionen gibt. Wenn entschieden wird, FentAristo gleichzeitig mit sedierenden Arzneimitteln einzusetzen, sollte die geringste wirksame Dosis verwendet werden und der Behandlungszeitraum so kurz wie möglich sein.

Die Patientin sollte hinsichtlich etwaiger Anzeichen für Atemdepression oder Sedierung aufmerksam überwacht werden. In diesem Sinne wird ausdrücklich empfohlen, Patienten und ihre Betreuer auf diese Symptome hinzuweisen (siehe Abschnitt 4.5).

Opioidkonsumstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Unter der wiederholten Anwendung von Opioiden wie Fentanyl kann sich eine Gewöhnung und physische und/oder psychische Abhängigkeit entwickeln.

Die wiederholte Anwendung von FentAristo 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 FentAristo 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 FentAristo 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 Folge Rezepten). 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 auch bei anderen Opioiden sollte im Falle einer unzureichenden Schmerzkontrolle als Reaktion auf eine Erhöhung der Fentanyldosis die Möglichkeit einer Opioid-induzierten Hyperalgesie in Betracht gezogen werden. Eventuell können eine Verminderung der Fentanyl-dosis, ein Abbruch der Fentanylbehandlung oder eine Überprüfung der Behandlung angezeigt sein.

Patienten mit einer Mukositis vom Schweregrad 1 sollten sorgfältig überwacht werden. Gegebenenfalls ist eine Dosisanpassung zu erwägen. Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von FentAristo bei Patienten mit einem höheren Schweregrad der Mukositis als Grad 1 wurden nicht untersucht (siehe auch Abschnitte 4.2 und 5.2).

Auswirkung bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

Die Anwendung des Arzneimittels FentAristo kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Eine missbräuchliche Anwendung von FentAristo als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

FentAristo enthält Natriumbenzoat, Natrium, Methyl-4-hydroxybenzoat, Propyl-4-hydroxybenzoat, Propylenglycol und Pfefferminzöl. Natriumbenzoat kann lokale Reizungen hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) je Buccalfilm, somit gilt es als „Natrium-frei“.

Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

Propylenglycol kann Hautreizungen hervorrufen.

Bei entsprechend sensibilisierten Patienten können durch Pfefferminzöl Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Atemnot) ausgelöst werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

FentAristo darf bei Patienten, die Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer) erhalten oder in den letzten 14 Tagen erhalten haben, nicht angewendet werden, da eine starke und nicht vorhersagbare Potenzierung der Wirkung von Opioid-Analgetika durch MAO-Hemmer berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.3).

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

Serotonerge Arzneimittel

Die gleichzeitige Verabreichung von Fentanyl zusammen mit einem serotonergen Arzneimittel wie einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), einem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI) oder einem Monoaminoxidase(MAO)-Hemmer (siehe Abschnitt 4.3) kann das Risiko für ein möglicherweise lebensbedrohliches Serotonin-Syndrom erhöhen.

Fentanyl wird über das CYP3A4-Isoenzym in der Leber und der Darmschleimhaut metabolisiert (siehe auch Abschnitt 5.2).

CYP3A4-Inhibitoren, wie z. B.,

- Makrolid-Antibiotika (z. B. Erythromycin, Clarithromycin und Telithromycin),
- Azolfungizide (z. B. Ketoconazol, Itraconazol und Fluconazol),
- bestimmte Protease-Hemmer (z. B. Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir und Saquinavir),
- Kalziumkanalblocker (z. B. Diltiazem oder Verapamil),
- Antiemetika (z. B. Aprepitant oder Dronabinol)
- Antidepressiva (z. B. Fluoxetin) und
- Antazida (z. B. Cimetidin)

können die Bioverfügbarkeit von oral appliziertem Fentanyl erhöhen und die systemische Clearance herabsetzen, was verstärkte und verlängerte Opioideffekte zur Folge haben kann, und zu einer möglicherweise tödlichen Atemdepression führt.

Ähnliche Wirkungen wurden auch bei gleichzeitiger Einnahme von Grapefruitsaft beobachtet, der bekanntlich das CYP3A4-Isoenzym hemmt. Daher ist bei gleichzeitiger Gabe von Fentanyl und CYP3A4-Inhibitoren besondere Vorsicht geboten. Patienten, die FentAristo erhalten und eine Therapie mit CYP3A4-Inhibitoren beginnen bzw. die Dosis ihrer CYP3A4-Inhibitoren erhöhen, sollten über längere Zeit sorgfältig auf Anzeichen einer Opioidtoxizität überwacht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von FentAristo mit potenten CYP3A4-Induktoren, wie z. B.

- Barbiturate und andere Sedativa (z. B. Phenobarbital),
- Antiepileptika (z. B. Carbamazepin, Phenytoin und Oxcarbazepin),
- bestimmte antivirale Mittel (z. B. Efavirenz oder Nevirapin),
- entzündungshemmende Mittel oder Immunsuppressiva (z. B. Glucocorticoide),
- Antidiabetika (z. B. Pioglitazon),
- Antibiotika zur Behandlung von Tuberkulose (z. B. Rifabutin oder Rifampicin),
- psychotrope Substanzen (z. B. Modafinil) und
- Antidepressiva (z. B. Johanniskraut)

können die Plasmakonzentration von Fentanyl herabsetzen, und so zu einer verminderten Wirksamkeit von FentAristo führen. Mit FentAristo behandelte Patienten, die eine Therapie mit CYP3A4-Induktoren beenden bzw. auf eine geringere Dosis umgestellt werden, sollten auf Anzeichen einer verstärkten Aktivität bzw. einer Toxizität von FentAristo überwacht werden. Die FentAristo Dosis sollte gegebenenfalls entsprechend angepasst werden.

Sedierende Arzneimittel wie Benzodiazepine oder verwandte Wirkstoffe und andere zentral dämpfende Substanzen

Gleichzeitige Anwendung von Opioiden und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Wirkstoffen erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod infolge der additiven zentral dämpfenden Effekte. Dosis und Dauer der gleichzeitigen Behandlung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Gabe von anderen zentral-dämpfenden Substanzen wie anderen Opioiden, Sedativa oder Hypnotika, Allgemeinanästhetika, Phenothiazinen, Tranquilizern, Muskelrelaxanzien, sedierenden Antihistaminika und Alkohol kann die dämpfenden Effekte verstärken.

Die gleichzeitige Anwendung von partiellen Opioid-Agonisten/Antagonisten (z. B. Buprenorphin, Nalbuphin, Pentazocin) wird nicht empfohlen. Diese binden mit hoher Affinität an Opioidrezeptoren bei relativ niedriger intrinsischer Aktivität. Daher antagonisieren sie die analgetische Wirkung von Fentanyl teilweise und können Entzugssymptome bei opioidabhängigen Patienten auslösen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Fentanyl bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Fentanyl darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist unbedingt erforderlich.

Nach einer Langzeitanwendung kann Fentanyl beim Neugeborenen Entzugssymptome hervorrufen.

Es wird angeraten, Fentanyl nicht während der Wehen und der Geburt (und auch nicht bei einer *Sectio caesarea*) anzuwenden, da Fentanyl plazentagängig ist und beim Fetus eine Atemdepression hervorrufen kann. Wenn FentAristo dennoch angewendet wird, sollte gleichzeitig ein Antidot für das Kind bereitgehalten werden.

Stillzeit

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

Fertilität

Für den Menschen liegen keine Daten bezüglich Fertilität vor. In Tierstudien wurde die männliche und weibliche Fertilität durch sedative Dosen beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Jedoch können Opioid-Analgetika die erforderliche geistige und/oder körperliche Fähigkeit zur Bewältigung potentiell gefährlicher Aufgaben (z. B. das Führen eines Fahrzeugs oder das Bedienen von Maschinen) beeinträchtigen. Die Patienten sollten angewiesen werden, kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen, wenn sie bei der Anwendung von FentAristo Schläfrigkeit, Schwindel oder Sehstörungen bei sich bemerken.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei der Anwendung von FentAristo sind die für Opiode typischen unerwünschten Wirkungen zu erwarten. Häufig gehen diese im Verlauf der Titration auf die am besten geeignete Dosis und der fortgesetzten Anwendung teilweise oder vollständig zurück. Zu den schwerwiegendsten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Opioiden einschließlich FentAristo zählen Atemdepression (die potentiell zu einem Atemstillstand führen

kann), kardiovaskuläre Depression, Hypotonie und Schock. Alle Patienten müssen sorgfältig auf diese Nebenwirkungen hin beobachtet werden.

Ziel der klinischen Studien zu FentAristo war es, die Sicherheit und Wirksamkeit bei der Behandlung von Patienten mit Durchbruchschmerzen im Zusammenhang mit ihrer Krebserkrankung zu untersuchen. Dabei erhielten alle Patienten gegen ihre Dauerschmerzen gleichzeitig Opiode, wie retardiertes Morphin, retardiertes Oxycodon oder transdermales Fentanyl. Daher ist es nicht möglich, die alleinigen Effekte von FentAristo eindeutig abzugrenzen.

Die hier aufgeführten Informationen zu den Nebenwirkungen spiegeln zum einen die gegenwärtigen Erfahrungen mit FentAristo bei der Behandlung von Durchbruchschmerzen in Kombination mit einer gleichzeitigen Gabe von Opioiden gegen die Dauerschmerzen wider.

Zum anderen wurden nachstehend als „sehr selten“ angegebene Nebenwirkungen früher

mit der Substanz Fentanyl in Zusammenhang gebracht, sind aber bisher in klinischen Studien mit FentAristo nicht beobachtet worden. Es wurde nicht versucht, die Aufstellung mit Hinblick auf die gleichzeitige Anwendung anderer Opiode, die Dauer der FentAristo-Therapie oder auf krebserkrankte Symptome zu korrigieren.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Zu den häufigsten beobachteten Nebenwirkungen zählen Übelkeit, Schläfrigkeit und Schwindel.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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 ($< 1/10\,000$) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die folgenden Nebenwirkungen stehen möglicherweise mit der Behandlung im Zusammenhang:

Systemorganklassen	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten oder Häufigkeit nicht bekannt*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitlosigkeit	
Psychiatrische Erkrankungen	Verwirrheitszustand	Angstzustände, Halluzinationen, Wahnvorstellungen, abnorme Träume, Nervosität, Schlaflosigkeit, Unruhe	abnorme Gedanken, Depersonalisation, Depression, Stimmungsschwankungen, Euphorie, Arzneimittelabhängigkeit (Sucht), Arzneimittelmissbrauch, Delirium
Erkrankungen des Nervensystems	Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerz, Sedierung	Geschmacksstörungen, Lethargie, Amnesie, kognitive Störungen	Myoklonus, Parästhesie (einschließlich Hyperästhesie/zirkum-orale Parästhesie), abnormer Gang/Koordinationsstörungen, Konvulsion
Augenerkrankungen	Sehstörungen (verschommen oder Doppelbilder sehen)		
Gefäßerkrankungen		Hitzewallung	Vasodilatation
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Atemdepression, verstopfte Nase	Dyspnoea
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Verstopfung, Erbrechen, Mundtrockenheit	Diarrhoe, Stomatitis, Zahnfleischbluten, Dyspepsie, Mundulzeration, Schmerzen in der Mundhöhle, Schmerzen beim Schlucken	Abdominalschmerz, Flatulenz, Blähbauch
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus	Hyperhidrosis, verstärkte Neigung zu Blutergüssen	Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelszuckungen, Muskelschwäche, Myalgie, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Schmerzen im Kiefer	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harninkontinenz	Harnretention
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen			Neonatales Arzneimittel-Entzugssyndrom
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue	Asthenie, Schüttelfrost, Fieber, Durst	Unwohlsein, periphere Ödeme, Entzugssyndrom*, Arzneimitteltoleranz
Untersuchungen		erhöhter Blutdruck	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		zufällige Verletzungen (z. B. durch Stürze)	

* Häufigkeit nicht bekannt: nur für Entzugssyndrom*

* Opiatentzugssymptome wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Angst, Schüttelfrost, Tremor und Schwitzen wurden unter Behandlung mit trans mukosalem Fentanyl beobachtet

Beschreibung ausgewählter NebenwirkungenToleranz

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

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von FentAristo 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 über dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 ÜberdosierungSymptome

Es ist zu erwarten, dass die Symptome einer Überdosierung mit FentAristo oder die Anzeichen einer Vergiftung mit denen von intravenös angewendetem Fentanyl und anderen Opioiden vergleichbar sind, und eine Verstärkung der pharmakologischen Wirkungen darstellen. Hierbei ist die Atemdepression die schwerwiegendste unerwünschte Wirkung. Andere Symptome können tiefe Sedierung, Koma, Bradykardie, Hypotonie, Hypothermie, verminderter Muskeltonus, Ataxie, Krämpfe und Miosis sein. Im Zusammenhang mit einer Fentanylüberdosierung wurde auch eine toxische Leukenzephalopathie beobachtet.

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

Behandlung

Die Behandlung einer Atemdepression erfordert sofortige Gegenmaßnahmen. Dazu gehört das Entfernen eines FentAristo Buccalfilms, falls sich dieser noch im Mund befindet, die körperliche und verbale Stimulierung des Patienten, die Beurteilung der Bewusstseinslage sowie des Atem- und Kreislaufstatus. Wenn der klinische Zustand es erfordert, sollte ein Atemwegzugang angelegt und aufrechterhalten werden, beispielsweise mit einem oropharyngealen oder endotrachealen Tubus. Falls erforderlich, sollte Sauerstoff verabreicht und eine assistierte oder kontrollierte Beatmung durchgeführt werden.

Je nach klinischer Indikationsstellung sollte ein intravenöser Zugang gelegt und Naloxon oder ein anderer Opioid-Antagonist verabreicht werden. Eine Atemdepression als Folge einer Überdosierung kann länger anhalten als die Wirkungsdauer des Opioid-Antagonisten (so liegt zum Beispiel die Halbwertszeit von Naloxon im Bereich von 30 bis 81 Minuten), so dass eine wiederholte

Gabe oder kontinuierliche Infusion von Naloxon oder anderer Opioid-Antagonisten erforderlich sein kann. Die Aufhebung der narkotischen Wirkung kann akute Schmerzen und die vermehrte Ausschüttung von Katecholaminen zur Folge haben.

Bei **Patienten, die eine Opioid-Basistherapie erhalten**, ist der Einsatz von Naloxon oder einem anderen Opioid-Antagonisten mit dem Risiko der Auslösung eines akuten Entzugssyndroms verbunden.

Zusätzlich sollten eine adäquate Körpertemperatur und eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr sichergestellt sein. Wenn schwere oder anhaltende Hypotonie auftritt, sollte eine Hypovolämie in Betracht gezogen und mit einer geeigneten parenteralen Flüssigkeitstherapie behandelt werden.

Falls Muskelsteifigkeit auftritt, sollte diese zusätzlich, als letzte Alternative, mit neuromuskulären Blockern behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika; Opiode, Phenylpiperidin-Derivate
ATC-Code: N02AB03

Der reine Opioid-Rezeptor-Agonist Fentanyl wirkt vor allem durch Bindung an μ -Rezeptoren, die sich im Gehirn, im Rückenmark und in der glatten Muskulatur befinden.

Der primäre Angriffspunkt der therapeutischen Wirkung ist das zentrale Nervensystem (ZNS). Die aus klinischer Sicht nützlichste pharmakologische Wirkung von Fentanyl ist die Analgesie.

Bei Patienten mit chronischen Tumorschmerzen, die mit gleichbleibenden Dosen regelmäßig verabreichter Opiode zur Behandlung ihres Dauerschmerzes effektiv eingestellt sind, senkte FentAristo 15, 30, 45 und 60 Minuten nach der Verabreichung im Vergleich zu Placebo signifikant die Schmerzintensität, ausgedrückt als die Summe der Schmerzintensitätsdifferenzen vom Ausgangswert (*Sum of Pain Intensity Differences* = SPID).

Die analgetischen Wirkungen von Fentanyl sind abhängig vom Blutspiegel des Wirkstoffes, wobei die Verzögerung des Übergangs in das ZNS und aus dem ZNS berücksichtigt werden muss (ein Prozess mit einer Halbwertszeit von 3 bis 5 Minuten). Bei Patienten ohne Vorbehandlung mit Opioiden tritt die Analgesie bei Blutspiegeln von 1 bis 2 ng/ml ein, während Blutspiegel von 10–20 ng/ml zu einer chirurgischen Anästhesie und starker Atemdepression führen würden.

Sekundäre Wirkungen sind unter anderem Miosis und ein Anstieg des Tonus und eine Verminderung der Kontraktionen der glatten Muskulatur des Magen-Darm-Trakts. Das führt zu einer Verlängerung der Magen-Darm-Trakt-Passage, und dürfte für die Obstipation bei einer Opioid-Therapie verantwortlich sein.

Während Opiode im Allgemeinen den Tonus der glatten Muskulatur des Harntrakts erhöhen, schwankt die Gesamtwirkung, wobei in einigen Fällen Harndrang und in

anderen Fällen Schwierigkeiten beim Harnlassen ausgelöst werden.

Alle μ -Rezeptor-Agonisten, einschließlich Fentanyl, verursachen eine dosisabhängige Atemdepression. Das Risiko einer Atemdepression ist bei Schmerzpatienten, die eine chronische Opioid-Therapie erhalten, geringer, weil diese Patienten hinsichtlich Atemdepression und anderen Opioid-Wirkungen eine Toleranz entwickeln.

Opiode können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- oder die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse beeinflussen. Zu den möglichen Veränderungen gehören ein Anstieg von Prolaktin im Serum und ein Rückgang von Cortisol und Testosteron im Plasma. Diese hormonellen Veränderungen können sich in klinischen Zeichen und Symptomen äußern.

5.2 Pharmakokinetische EigenschaftenAllgemeine Einleitung

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

Resorption

In einer pharmakokinetischen Untersuchung wurde FentAristo nach Anwendung in der Mundhöhle rasch resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit betrug 71 %. Diese Studie zur absoluten Bioverfügbarkeit zeigte auch ähnliche pharmakokinetische Eigenschaften in den Untergruppen der 6 männlichen und 6 weiblichen erwachsenen Probanden.

Die Resorptionspharmakokinetik von Fentanyl aus FentAristo ist eine Kombination einer schnellen initialen Resorption durch die Mundschleimhaut und einer langsameren Resorption von geschlucktem Fentanyl aus dem Gastrointestinaltrakt. Wie aus der Studie zur absoluten Bioverfügbarkeit hervorgeht, werden etwa 51 % der Gesamtdosis FentAristo rasch durch die Mundschleimhaut resorbiert und systemisch verfügbar. Die restlichen 49 % der Gesamtdosis werden mit dem Speichel geschluckt und dann langsam aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Etwa ein Drittel dieser Menge (20 % der Gesamtdosis) entgeht der First-Pass-Elimination in Leber und Darm und wird systemisch verfügbar. Somit verteilt sich die beobachtete absolute Bioverfügbarkeit von 71 % von FentAristo zwischen schneller trans mukosaler Resorption und langsamerer Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt. Wird eine Dosiereinheit FentAristo gekaut und/oder geschluckt, führt das wahrscheinlich zu einer geringeren maximalen Konzentration und zu einer geringeren Bioverfügbarkeit als bei der bestimmungsgemäßen Anwendung.

Die Dosisproportionalität wurde über den Bereich der verfügbaren Dosierungen (200 Mikrogramm bis 1200 Mikrogramm) von FentAristo nachgewiesen. Nach Anwendung eines einzelnen FentAristo Buccalfilms (200 Mikrogramm bis 1200 Mikrogramm), bewegt sich der mittlere C_{max} -Wert normalerweise in einem Bereich zwischen 0,38 und 2,19 ng/ml (abhängig von der Dosis) und

der T_{max} -Wert liegt zwischen 45 Minuten und 240 Minuten (Median: 60 Minuten). Die Anwendung von FentAristo auf einem aktiven Bereich einer Mukositis (Schweregrad 1) bei einer Gruppe von Krebspatienten führte zu einer Abnahme der C_{max} - und AUC_{inf} -Werte. Patienten mit einer Mukositis vom Schweregrad 1 sollten sorgfältig überwacht werden. Gegebenenfalls ist eine Dosisanpassung zu erwägen. Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von FentAristo bei Patienten mit einem höheren Schweregrad der Mukositis als Grad 1 wurden nicht untersucht (siehe Abbildung).

Verteilung

Fentanyl ist stark lipophil. Tierexperimentelle Daten zeigen, dass Fentanyl sich nach der Resorption 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 % bis 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 erhöht sich bei Vorliegen einer Azidose. Im Steady State beträgt das mittlere Verteilungsvolumen (V_{ss}) 4 l/kg.

Biotransformation

Fentanyl wird in der Leber und in der Darmschleimhaut durch das Cytochrom P450 (CYP3A4 Isoform) zu Norfentanyl metabolisiert. In Tierstudien ist Norfentanyl pharmakologisch nicht aktiv. Fentanyl wird hauptsächlich (zu mehr als 90 %) durch Biotransformation zu N-dealkylierten und hydroxylierten inaktiven Metaboliten eliminiert.

Elimination

Weniger als 7 % der Dosis wird unverändert im Urin ausgeschieden, und nur etwa 1 % wird unverändert in den Faeces ausgeschieden. Die Metaboliten werden vorwiegend über den Urin ausgeschieden, während die fäkale Exkretion eine geringere Rolle spielt. Die Gesamtplasma-Clearance von Fentanyl beträgt 0,5 l/Std./kg (Bereich: 0,3 bis 0,7 l/

Std./kg). Die klinisch relevante Halbwertszeit von Fentanyl nach der Gabe von FentAristo beläuft sich auf etwa sieben Stunden, die terminale Eliminationshalbwertszeit auf etwa 14 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten aus den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Kanzerogenität lassen kein besonderes Gefahrenpotential für den Menschen erkennen.

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

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

In Studien zur prä- und postnatalen Entwicklung an Ratten war bei ausgeprägt maternal toxischen Dosierungen die Überlebensrate der Nachkommen signifikant herabgesetzt. Weitere Befunde nach Gabe von maternal toxischen Dosen waren bei F_1 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 ergaben keine Hinweise auf ein krebserzeugendes Potential (26-wöchiger alternativer Haut-Bioassay an transgenen Tg.AC Mäusen; 2-jährige Studie an Ratten mit subkutaner Applikation). Bei der Untersuchung von Hirnschnitten aus der Kanzerogenitätsstudie an Ratten wurden bei Tieren, die hohe Dosen Fentanylcitrat erhal-

ten hatten, Hirnläsionen festgestellt. Die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wirkstoffhaltige Schicht:

Propylenglycol (E 1520), Natriumbenzoat (E 211), Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 218), Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 216), Eisen(III)-oxid (E 172), Citronensäure, all-rac-alpha-Tocopherolacetat (Ph. Eur.), Natrium-dihydrogenphosphat, Natriumhydroxid, Natriumphosphat, Polycarboxophil, Hypromellose, Hydroxyethylcellulose, Carmellose-Natrium (Ph. Eur.)

Deckschicht:

Natriumbenzoat (E 211), Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 218), Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 216), Citronensäure, all-rac-alpha-Tocopherolacetat (Ph. Eur.), Hypromellose, Hydroxyethylcellulose, Titandioxid (E 171), Saccharin-Natrium, Pfefferminzöl

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30° C lagern.

Nicht im Kühlschrank lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jeder Buccalfilm ist einzeln verpackt in einem kindergesicherten Beutel, der aus einem Schichtstoff aus COC Coex, Aluminium, Polyethylenterephthalat (PET) und Papier besteht.

FentAristo 200, 400, 600, 800 und 1200 Mikrogramm Buccalfilm:

Packungen mit 4, 10 oder 28 Beuteln mit je einem Buccalfilm.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Viatrix Healthcare GmbH
 Lütticher Straße 5
 53842 Troisdorf
 Deutschland

Mitvertreiber

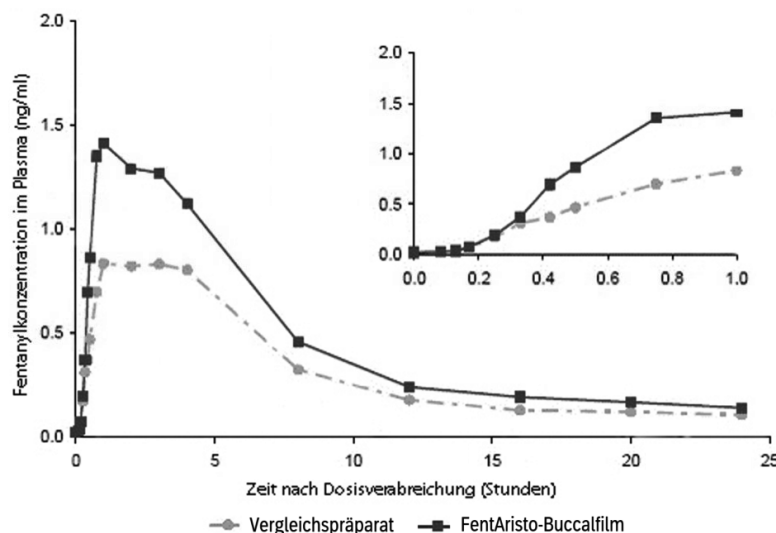
Aristo Pharma GmbH
 Wallenroder Straße 8–10
 13435 Berlin
 Deutschland
 Tel.: +49 30 71094-4200
 Fax: +49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMERN

FentAristo 200 Mikrogramm Buccalfilm:
 73181.00.00

FentAristo 400 Mikrogramm Buccalfilm:
 73182.00.00

Mittlere Fentanyl-Plasma-Konzentration (24-Stunden- und 1-Stunden-Profil) nach Einzeldosen von 800 Mikrogramm FentAristo oder 800 Mikrogramm eines Vergleichspräparates (oromukosaler Fentanyl-Applikator) bei gesunden erwachsenen Probanden



FentAristo 600 Mikrogramm Buccalfilm:

73183.00.00

FentAristo 800 Mikrogramm Buccalfilm:

73184.00.00

FentAristo 1200 Mikrogramm Buccalfilm:

73185.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung Zulassung:

28. Februar 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

30. April 2013

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Betäubungsmittel

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin