

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Fentanyl Aristo® 12 Mikrogramm/Stunde Matrixpflaster

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Wirkstoff: Fentanyl

1 transdermales Pflaster enthält 1,375 mg Fentanyl in einem Pflaster von 5 cm<sup>2</sup> mit einer Freisetzungsrate von 12,5 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Transdermales Pflaster

Das transdermale Pflaster ist ein rechteckiges hellbraunes Pflaster zwischen zwei größeren transparenten Schutzfolien, die vor der Anwendung des Pflasters entfernt werden müssen.

Fentanyl Aristo® 12 Mikrogramm/Stunde Matrixpflaster haben eine Größe von 5 cm<sup>2</sup>.

Die Pflaster tragen den Aufdruck: „Fentanyl 12 µg/h“ in roter Tinte

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

**Erwachsene**

Dieses Arzneimittel ist angezeigt bei schweren chronischen Schmerzen, die nur mit Opioid-Analgetika ausreichend behandelt werden können.

**Kinder**

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

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Dosierung

Die Dosierung wird individuell auf den Patienten abgestimmt und erfolgt auf der Basis der Vorbehandlung des Patienten mit Opioiden und unter Berücksichtigung:

- einer möglichen Toleranzentwicklung
- des aktuellen Allgemein- und Gesundheitszustands des Patienten und
- des Schweregrads der Erkrankung.

Die erforderliche Fentanyl-dosierung wird individuell auf den Patienten abgestimmt und muss regelmäßig nach jeder Anwendung überprüft werden.

Erwachsene:

**Patienten, die erstmals mit Opioiden behandelt werden**

Pflaster mit einer Freisetzungsrate von 12,5 µg/h sollten zur Ersteinstellung verwendet werden. Bei sehr alten oder schwachen Patienten ist es aufgrund der bekannten Empfindlichkeit dieser Patienten gegenüber der Behandlung mit Opioiden nicht empfehlenswert, die Behandlung mit Fentanyl Aristo® zu beginnen. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung vorzugsweise mit niedrigen Dosen eines schnell freisetzenden Morphins begonnen und Fentanyl Aristo® nach Ermittlung der optimalen Dosierung verordnet werden.

*Umstellung von anderen Opioiden*

Bei einer Umstellung von oral oder parenteral gegebenen Opioiden auf Fentanyl sollte die Anfangsdosis wie folgt berechnet werden:

1. Die Menge an Analgetika, die über die vergangenen 24 Stunden benötigt wurde, sollte bestimmt werden.
2. Die berechnete Summe sollte anhand von Tabelle 1 auf die entsprechende orale Morphin-Dosis umgerechnet werden.
3. Die entsprechende Fentanyl-Dosis sollte wie folgt bestimmt werden:
  - a) anhand von Tabelle 2 für Patienten, bei denen eine Opioid-Rotation erforderlich ist (Umrechnungsverhältnis von oralem Morphin auf transdermales Fentanyl 150 : 1)
  - b) anhand von Tabelle 3 für Patienten mit stabil eingestellter und gut verträglicher Opioid-Behandlung (Umrechnungsverhältnis von oralem Morphin auf transdermales Fentanyl 100 : 1).

**Tabelle 1:  
Umrechnung der Äquivalenzdosen zur analgetischen Wirkung**

Alle in der Tabelle dargestellten Dosen sind in ihrem analgetischen Effekt äquivalent zu 10 mg parenteralem Morphin.

Wirkstoff	Äquivalente schmerzstillende Dosis (mg)	
	parenteral (i.m.)	oral
Morphin	10	30–40
Hydromorphon	1,5	7,5
Methadon	10	20
Oxycodon	10–15	20–30
Levorphanol	2	4
Oxymorphin	1	10 (rektal)
Diamorphin	5	60
Pethidin	75	–
Codein	–	200
Buprenorphin	0,4	0,8 (sublingual)
Ketobemidon	10	20–30

**Tabelle 2:  
Empfohlene Initialdosis von transdermalem Fentanyl, basierend auf der täglichen oralen Morphin-Dosis (für Patienten, die einer Opioidrotation bedürfen)**

Orale Morphin-Dosis	Transdermale Fentanyl-Freisetzung
(mg/24 h)	(µg/h)
< 44	12,5
45–134	25
135–224	50
225–314	75
315–404	100
405–494	125
495–584	150
585–674	175

Orale Morphin-Dosis	Transdermale Fentanyl-Freisetzung
(mg/24 h)	(µg/h)
675–764	200
765–854	225
855–944	250
945–1034	275
1035–1124	300

**Tabelle 3:  
Empfohlene Initialdosis von transdermalem Fentanyl, basierend auf der täglichen oralen Morphin-Dosis (für Patienten unter stabiler und gut verträglicher Opioidtherapie)**

Orale Morphin-Dosis	Transdermale Fentanyl-Freisetzung
(mg/24 h)	(µg/h)
< 60	12,5
60–89	25
90–149	50
150–209	75
210–269	100
270–329	125
330–389	150
390–449	175
450–509	200
510–569	225
570–629	250
630–689	275
690–749	300

Durch Kombination mehrerer Pflaster kann eine Freisetzungsrate von Fentanyl von mehr als 100 µg/h erreicht werden.

Eine erste Bestimmung der maximalen analgetischen Wirkung von Fentanyl Aristo® sollte erst nach einer Tragedauer von 24 Stunden erfolgen, da der Fentanyl-Spiegel im Blut in den ersten 24 Stunden nach Aufkleben des Pflasters allmählich ansteigt. In den ersten 12 Stunden nach der Umstellung auf Fentanyl Aristo® erhält der Patient noch sein bis dahin gegebenes Analgetikum in der bisherigen Dosis, in den nächsten 12 Stunden bedarfsorientiert.

**Dosistitration und Erhaltungstherapie**

Das Pflaster sollte alle 72 Stunden gewechselt werden. Die Dosis sollte individuell auf den Patienten titriert werden, bis die analgetische Wirkung erreicht ist. Bei Patienten, bei denen die Wirkung im Zeitraum von 48–72 Stunden nach Aufkleben des Pflasters deutlich nachlässt, kann ein Wechsel von Fentanyl Aristo® schon nach 48 Stunden erforderlich sein.

Pflaster mit einer Freisetzungsrate von 12,5 µg/h sind zur Dosiseinstellung im unteren Dosierungsbereich geeignet. Ist die Analgesie am Ende der ersten Applikationsphase nicht ausreichend, kann die Dosis nach 3 Tagen erhöht werden, bis die für den einzelnen Patienten gewünschte Wirkung

erreicht ist. Weitere Dosisanpassungen sollten in der Regel in Schritten von 25 µg/h erfolgen. Zu berücksichtigen sind dabei der zusätzliche Bedarf an Analgetika und der Schmerzstatus des Patienten. Unter Umständen benötigt der Patient regelmäßig zusätzliche Dosen eines kurzwirksamen Analgetikums für Durchbruchschmerzen. Zusätzliche oder alternative Methoden zur Schmerzlinderung oder alternative Darreichungsformen von Opioiden sind zu erwägen, wenn die Dosis von Fentanyl Aristo® 300 µg/h übersteigt.

Wenn höhere Dosen als 500 mg Morphin-Äquivalent benötigt werden, wird eine Neubewertung der Opioid-Therapie empfohlen.

Bei einer Umstellung nach Langzeitbehandlung mit Morphin auf transdermales Fentanyl wurden trotz einer ausreichenden analgetischen Wirkung Entzugssymptome dokumentiert.

Es wird empfohlen, Entzugssymptome mit niedrig dosiertem, kurzwirksamem Morphin zu behandeln.

**Umstellung bzw. Beendigung der Therapie**

Ist ein Absetzen der Behandlung mit dem Pflaster notwendig, sollte die Umstellung auf ein anderes Opioid einschleichend mit einer niedrigen Anfangsdosis und langsamen Dosissteigerung erfolgen, da die Fentanyl-Spiegel nach Entfernung des Pflasters langsam fallen; es dauert mindestens 17 Stunden, bis die Fentanyl-Konzentration im Serum um 50 % gefallen ist. Im Allgemeinen ist die Behandlung mit einem Opioid-Analgetikum schrittweise abzusetzen, um das Auftreten von Entzugssymptomen (wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Angstzustände und Muskelzittern) zu verhindern. Die Tabellen 2 und 3 sind nicht zur Umstellung von transdermalem Fentanyl auf eine Morphinbehandlung zu verwenden.

**Anwendung bei älteren Patienten**

Ältere Patienten sollten engmaschig überwacht und die Dosis sollte ggf. gesenkt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

**Anwendung bei Patienten mit Leber- und Nierenerkrankungen**

Patienten mit Leber- und Nierenerkrankungen sollten engmaschig überwacht und die Dosis sollte ggf. gesenkt werden (siehe Abschnitte 4.4).

**Kinder und Jugendliche**

Jugendliche ab 16 Jahren erhalten die Erwachsenenendosierung.

Kinder und Jugendliche von 2 bis 16 Jahren: Fentanyl Aristo® sollte nur bei opioidtoleranten Kindern und Jugendlichen (im Alter zwischen 2 und 16 Jahren) angewendet werden, die bereits mindestens 30 mg orales Morphin-Aquivalent pro Tag erhalten. Zur Umstellung von Kindern und Jugendlichen von einem oralen oder parenteralen Opioid auf das transdermale Fentanyl-Pflaster siehe „Umrechnung der Äquivalenzdosen zur analgetischen Wirkung“ (Tabelle 1) und „Empfohlene Fentanyl-Dosis, basierend auf der täglichen oralen Morphin-Dosis“ (Tabelle 4).

**Tabelle 4:  
Empfohlene Fentanyl-Dosis, basierend auf der täglichen oralen Morphin-Dosis<sup>1</sup>**

Orales Morphin (mg/24/h)	Trans-dermales Fentanyl-Freisetzung (µg/h)	Trans-dermales Fentanyl-Absorptionsfläche (cm <sup>2</sup> )
Pädiatrische Patienten <sup>2</sup>		
30–44	12,5	4,25
45–134	25	8,5

<sup>1</sup> Diese täglichen Dosierungen von oralem Morphin wurden in klinischen Studien als Grundlage für die Umrechnung auf transdermale Fentanyl-Pflaster verwendet.

<sup>2</sup> Bei der Umrechnung auf transdermale Fentanyl-Dosen von mehr als 25 µg/h wird ein Umrechnungsverhältnis von oralem Morphin zu transdermalem Fentanyl von 150 : 1 empfohlen (siehe Tabelle 2).

Für Kinder, die mehr als 90 mg orales Morphin täglich erhalten, stehen zurzeit nur begrenzte Informationen aus klinischen Studien zur Verfügung. In pädiatrischen Studien wurde die erforderliche Dosis von Fentanyl Aristo® konservativ berechnet: 30 mg bis 45 mg orales Morphin pro Tag oder die entsprechende Opioid-Dosis wurden ersetzt durch 1 Fentanyl-Pflaster mit 12,5 µg/h. Hierbei ist zu beachten, dass dieses Umrechnungsschema für Kinder nur bei der Umstellung von oralem Morphin (oder seinem Äquivalent) auf Fentanyl Aristo® zutrifft. Das Umrechnungsschema kann nicht für die Umstellung von Fentanyl Aristo® auf andere Opiode angewendet werden, da es zu einer Überdosierung kommen könnte.

Der analgetische Effekt der ersten Dosis von Fentanyl Aristo® wird in den ersten 24 Stunden nicht optimal sein. In den nächsten 12 Stunden sollten diese Analgetika entsprechend dem klinischen Bedarf zur Verfügung gestellt werden.

Da Spitzenkonzentrationen von Fentanyl 12 bis 24 Stunden nach Aufkleben des Pflasters auftreten, wird eine Überwachung des Patienten auf unerwünschte Ereignisse, darunter Hypoventilation, über mindestens 48 Stunden nach Behandlung mit Fentanyl Aristo® oder nach Aufdosierung empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4).

**Dosistitration und Langzeitbehandlung**

Ist der analgetische Effekt von Fentanyl Aristo® nicht ausreichend, sollte zusätzlich Morphin oder ein anderes kurz wirksames Opioid angewendet werden. Abhängig vom Bedarf an zusätzlichen Analgetika und dem Schmerzstatus des Kindes können unter Umständen mehr Pflaster angewendet werden.

Dosisanpassungen sollten in Schritten von 12,5 µg/h erfolgen.

**Art der Anwendung**

Zur transdermalen Anwendung.

Das transdermale Pflaster sollte auf nicht gereizter und nicht bestrahlter Haut auf einer glatten Oberfläche, dem Oberkörper oder dem Oberarm angewendet werden.

**Anwendung bei Kindern:**

Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Pharmakokinetik an anderen Anwendungsstellen vor.

Bei kleinen Kindern sollte das Pflaster vorzugsweise auf dem oberen Rücken angebracht werden, um so gut wie möglich zu verhindern, dass das Kind das Pflaster entfernt.

Haare am Applikationsort (unbehaarte Hautareale sind vorzuziehen) sollten vor Aufkleben des Pflasters mit einer Schere entfernt (nicht rasiert) werden. Eine erforderliche Reinigung der Haut vor Anwendung des Pflasters sollte mit Wasser erfolgen. Seifen, Öle, Lotionen, Alkohol oder andere Stoffe, die zu Hautreizungen oder Hautveränderungen führen können, sollten nicht verwendet werden. Vor dem Aufkleben des Pflasters sollte die Haut vollständig trocken sein.

Da das Pflaster nach außen hin durch eine wasserdichte Abdeckfolie geschützt wird, kann es auch beim Duschen getragen werden.

Das transdermale Pflaster muss unmittelbar nach Öffnen der Packung aufgeklebt werden. Nach Entfernen der Schutzfolie wird das Pflaster mit der flachen Hand über ca. 30 Sekunden an der Applikationsstelle fest angedrückt um sicherzustellen, dass es vor allem an den Rändern vollständig aufliegt. Fentanyl transdermale Pflaster sollten kontinuierlich über 72 Stunden getragen und dann gewechselt werden. Das neue Pflaster sollte immer an einer anderen Stelle aufgeklebt werden. Dieselbe Applikationsstelle darf frühestens nach 7 Tagen erneut verwendet werden.

Wenn sich nach Abziehen des Pflasters Rückstände auf der Haut befinden, können diese mit reichlich Wasser entfernt werden. Die Reinigung darf keinesfalls mit Alkohol oder anderen Lösungsmitteln durchgeführt werden, da diese – bedingt durch die Pflasterwirkung – durch die Haut penetrieren könnten.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Pflasters.
- Akute oder postoperative Schmerzen, da eine Dosititration bei Kurzzeitanwendung nicht möglich ist.
- Schwere Atemdepression

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

FENTANYL ARISTO® SOLLTE NICHT ZUR BEHANDLUNG VON AKUTEN ODER POSTOPERATIVEN SCHMERZEN EINGESETZT WERDEN, DA EINE KURZZEITIG ANWENDUNG KEINE DOSITITRATION ERLAUBT WEIL SICH ZUDEM EINE SCHWERE ODER LEBENSBEDROHLICHE HYPOVENTILATION ENTWICKELN KÖNNTE.

PATIENTEN, DIE EINE SCHWERWIEGENDE NEBENWIRKUNGEN ZEIGTEN, SOLLTEN FÜR BIS ZU 24 STUNDEN NACH DEM ENTFERNEN VON FENTANYL ARISTO® ÜBERWACHT WERDEN, DA DIE FENTANYL-SERUMKONZENTRATION

NUR LANGSAM ABNIMMT. ES ERFOLGT EINE REDUZIERUNG UM RUND 50% INNERHALB VON 17 STUNDEN (ZWISCHEN 13 UND 22 STUNDEN).

Fentanyl Aristo® sollten vor und nach Gebrauch außerhalb der Reichweite von Kindern aufbewahrt werden.

Fentanyl Aristo® dürfen nicht zerschnitten werden. Ein Pflaster, das geteilt, zerschnitten oder in irgendeiner Form beschädigt wurde, sollte nicht mehr verwendet werden.

#### **Atemdepression**

Wie bei allen starken Opioiden, kann es bei einigen Patienten unter Behandlung mit Fentanyl Aristo® zu einer schwerwiegenden Atemdepression kommen. Die Patienten müssen entsprechend beobachtet werden. Die Atemdepression kann auch nach Entfernen des Fentanyl Aristo® Pflasters bestehen bleiben. Die Inzidenz einer Atemdepression steigt mit der Fentanyl-Dosis (siehe Abschnitt 4.9 Überdosierung bezüglich Atemdepression). ZNS-aktive Wirkstoffe können eine Atemdepression verstärken (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen). Bei Patienten mit bestehender Atemdepression darf Fentanyl nur vorsichtig und in niedriger Dosierung angewendet werden.

#### **Chronische Lungenerkrankungen**

Bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder mit anderen Lungenerkrankungen kann Fentanyl Aristo® schwerwiegendere Nebenwirkungen hervorrufen. Opiode können bei diesen Patienten den Atemantrieb mindern und den Atmungswiderstand erhöhen.

#### **Arzneimittelabhängigkeit und Missbrauchspotential**

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

Die Anwendung von Fentanyl als initiale Opioid-Behandlung war bei opioidnaiven Patienten in sehr seltenen Fällen verbunden mit einer bedeutenden Atemdepression und/oder einem tödlichen Verlauf. Es kann auch bei der Anwendung der niedrigsten Dosis von Fentanyl Aristo® als erste Opioid-Behandlung bei opioidnaiven Patienten zu einer schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Hypoventilation kommen.

iatrogene Sucht nach Opioid-Gabe ist selten. Patienten mit einer Vorgeschichte von Drogenabhängigkeit/Alkoholmissbrauch sind stärker gefährdet, Abhängigkeit und Missbrauch bei einer Opioid-Therapie zu entwickeln. Patienten mit erhöhtem Risiko eines Opioid-Missbrauchs können dennoch angemessen mit einer Opioid-Formulierung mit modifizierter Wirkstofffreisetzung behandelt werden; diese Patienten müssen aber auf Anzeichen von Fehlgebrauch, Missbrauch oder Abhängigkeit hin beobachtet werden. Fentanyl kann in ähnlicher Weise wie andere Opioid-Agonisten missbräuchlich verwendet werden. Missbrauch oder absichtlicher Fehlgebrauch von Fentanyl Aristo® kann zu Überdosierung und/oder zum Tod führen.

#### **Erhöhter intrakranieller Druck**

Fentanyl Aristo® sollte bei Patienten, die besonders anfällig für die intrakraniellen Auswirkungen einer CO<sub>2</sub>-Retention sind – dazu gehören Patienten mit Anzeichen von erhöhtem intrakraniellen Druck, beeinträchtigtem Bewusstsein oder Koma – mit Vorsicht angewendet werden. Fentanyl Aristo® sollte bei Patienten mit Hirntumoren mit Vorsicht angewendet werden.

#### **Herzerkrankungen**

Fentanyl kann eine Bradykardie verursachen und sollte deshalb bei Patienten mit Bradyarrhythmien mit Vorsicht angewendet werden.

Opiode können, insbesondere bei Patienten mit einer akuten Hypovolämie, Hypotonie verursachen. Eine zugrunde liegende symptomatische Hypotonie und/oder Hypovolämie sollte vor einer Behandlung mit Fentanyl transdermalen Pflastern korrigiert werden.

#### **Leberfunktionsstörungen**

Da Fentanyl in der Leber zu inaktiven Metaboliten metabolisiert, können Leberfunktionsstörungen dessen Ausscheidung verzögern. Bei Anwendung von Fentanyl Aristo® bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen müssen diese engmaschig auf Zeichen einer Fentanyl-Toxizität hin überwacht und ggf. die Dosis von Fentanyl Aristo® reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

#### **Nierenfunktionsstörungen**

Weniger als 10% der Fentanyl-Dosis werden unverändert über die Nieren ausgeschieden, und anders als beim Morphin werden keine aktiven Metaboliten über die Nieren ausgeschieden. Daten, die nach intravenöser Gabe von Fentanyl an Patienten mit Nierenversagen erhoben wurden, lassen vermuten, dass sich das Verteilungsvolumen von Fentanyl durch eine Dialyse verändert und so die Serumkonzentrationen beeinträchtigt sein können. Bei der Anwendung von Fentanyl Aristo® bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen müssen diese engmaschig auf Zeichen einer Fentanyl-Toxizität hin untersucht und ggf. die Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

#### **Fieber/äußere Wärmeanwendung**

Aus einem pharmakokinetischen Modell geht hervor, dass die Fentanylkonzentrationen im Serum um ca. 1/3 ansteigen können, wenn die Hauttemperatur auf 40 °C ansteigt. Fieberige Patienten sollten deshalb hinsichtlich Opioid-bezogener Nebenwirkungen kontrolliert und die Fentanyl Aristo®-Dosis ggf. angepasst werden. Es besteht die Möglichkeit eines temperaturabhängigen Anstiegs des aus dem System freigesetzten Fentanyls, der zu möglicher Überdosierung und Tod führen kann. Eine klinisch-pharmakologische Studie bei gesunden Erwachsenen zeigte, dass die Anwendung von Wärme über dem transdermalen Pflaster, die mittleren Fentanyl AUC-Werte um 120 % und die mittleren C<sub>max</sub>-Werte um 61 % erhöhte. Alle Patienten sollten angewiesen werden, die Pflaster-Applikationsstelle nicht direkten externen Wärmequellen auszusetzen, wie z.B. Heizkissen, elektrische Heizdecken, beheizte Wasserbetten, Wärme- oder Bräunungslampen, intensive Sonnen-

bäder, Wärmflaschen, längere heiße Bäder, Saunen und heiße Whirlpool Bäder.

#### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln:**

Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren: Die gleichzeitige Anwendung von Fentanyl Aristo® mit Cytochrom P450-3A4 (CYP3A4) Hemmern (z. B. Ritonavir, Ketoconazol, Itraconazol, Troleandomycin, Clarithromycin, Nelfinavir, Nefazodon, Verapamil, Diltiazem, und Amiodaron) kann zu einem Anstieg der Fentanylkonzentration im Plasma führen. Dies kann sowohl die therapeutischen Wirkungen als auch die Nebenwirkungen verstärken oder verlängern und zu schwerer Atemdepression führen. In dieser Situation sind besonders sorgfältige Betreuung und Beobachtung des Patienten angezeigt. Die gleichzeitige Anwendung von transdermalen Fentanyl und CYP3A4-Hemmern wird daher nicht empfohlen, es sei denn der Patient wird engmaschig überwacht. Patienten, insbesondere solche, die Fentanyl Aristo® und CYP3A4-Hemmer erhalten, sollten auf Zeichen einer respiratorischen Depression hin beobachtet werden und ggf. Dosisanpassungen erfolgen (siehe auch Abschnitt 4.5)

#### **Serotonin-Syndrom**

Vorsicht ist geboten, wenn Fentanyl Aristo® 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 (MAOH)), auftreten. 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 Fentanyl Aristo® abgebrochen werden.

#### **Versehentliche Exposition durch Pflasterübertragung**

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

**Ältere Patienten**

Daten aus Studien zur intravenösen Anwendung von Fentanyl legen nahe, dass die Clearance älterer Patienten möglicherweise vermindert und die Halbwertszeit verlängert ist und dass diese Patienten empfindlicher auf den Wirkstoff reagieren als jüngere Patienten. In Studien zur Anwendung eines Fentanyl-haltigen transdermalen Pflasters bei älteren Patienten unterschied sich die Pharmakokinetik von Fentanyl jedoch nicht signifikant von der bei jüngeren Patienten, obwohl die Serumkonzentrationen älterer Patienten tendenziell höher lagen. Wenn ältere Patienten Fentanyl Aristo® erhalten, sollten sie sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität hin beobachtet und, falls erforderlich, sollte die Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Die Anwendung von Fentanyl Pflastern kann zu einem positiven Dopingtestergebnis führen. Der Gebrauch von Fentanyl Pflastern als Dopingmittel kann gesundheitsgefährdend sein.

**Pädiatrische Patienten**

Fentanyl Aristo® sollte bei **opioidnaiven Kindern und Jugendlichen** nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Es kann unabhängig von der transdermal gegebenen Dosis von Fentanyl Aristo® zu einer schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Hypoventilation kommen.

Fentanyl Aristo® wurde bei Kindern unter 2 Jahren nicht untersucht.

Fentanyl Aristo® sollte nur bei opioidtoleranten Kindern ab 2 Jahren (siehe Abschnitt 4.2) und nicht bei Kindern unter 2 Jahren angewendet werden.

Zum Schutz vor versehentlichem Verschlucken durch Kinder muss die Applikationsstelle von Fentanyl Aristo® sorgfältig ausgewählt (siehe Abschnitt 6.6 „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung“) und das Kleben des Pflasters regelmäßig kontrolliert werden.

**Stillzeit**

Da Fentanyl in die Muttermilch ausgeschieden wird, sollte das Stillen während der Behandlung mit Fentanyl Aristo® unterbrochen werden (siehe auch Abschnitt 4.6).

**Patienten mit Myasthenia gravis**

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

**Gleichzeitige Anwendung von kombinierten Agonisten/Antagonisten**

Die gleichzeitige Anwendung mit Barbitursäure-Derivaten, Buprenorphin, Nalbuphin und Pentazocin wird nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.5).

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

Die gleichzeitige Anwendung von Barbitursäure-Derivaten sollte vermieden werden, da dies die atemdepressive Wirkung von Fentanyl verstärken könnte.

Bei gleichzeitiger Anwendung anderer zentraldämpfender Arzneimittel, einschließlich Opioiden, Sedativa, Hypnotika, Allgemein-

ästhetika, Phenothiazine, Tranquilizer, Skelettmuskelrelaxantien, sedierende Antihistaminika und Alkohol kann die sedierende Wirkung verstärkt werden; Hypoventilation, Hypotonie und tiefe Sedierung, Koma oder Tod sind möglich. Die gleichzeitige Anwendung einer dieser Substanzen mit Fentanyl Aristo® erfordert daher eine besonders sorgfältige Behandlung und Überwachung des Patienten.

Fentanyl, ein Wirkstoff mit hoher Clearance, wird schnell und extensiv hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert.

Die gleichzeitige Anwendung von transdermalem Fentanyl mit Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)-Hemmern (z.B. Ritonavir, Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol, Voriconazol, Troleandomycin, Clarithromycin, Nelfinavir, Nefazodon, Verapamil, Diltiazem, Cimetidin und Amiodaron) kann zu einem Anstieg der Fentanylkonzentration im Plasma führen, was sowohl die therapeutischen Wirkungen als auch die Nebenwirkungen verstärken oder verlängern und schwere Atemdepression verursachen könnte. In dieser Situation sind besonders sorgfältige Betreuung und Beobachtung des Patienten angezeigt. Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Hemmern und transdermalem Fentanyl wird nicht empfohlen, es sei denn der Patient wird engmaschig überwacht (siehe auch Abschnitt 4.4).

**Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer)**

Fentanyl Aristo® wird nicht empfohlen zur Anwendung bei Patienten, die gleichzeitig mit einem MAO-Hemmer behandelt werden müssen. Es wurden schwere und unvorhersehbare Wechselwirkungen mit MAO-Hemmern mit Verstärkung der Opiat- oder serotonergen Wirkungen dokumentiert. Fentanyl Aristo® sollte deshalb nicht innerhalb von 14 Tagen nach Absetzen der Behandlung mit MAO-Hemmern angewendet werden.

**Serotonerge Arzneimittel**

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

**Gleichzeitige Anwendung von gemischten Agonisten/Antagonisten**

Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin, Nalbuphin oder Pentazocin wird nicht empfohlen. Diese haben eine hohe Affinität zu Opioidrezeptoren mit relativ niedriger intrinsischer Aktivität und antagonisieren deshalb teilweise die analgetische Wirkung von Fentanyl und können bei Opioid-abhängigen Patienten Entzugssymptome auslösen (siehe auch Abschnitt 4.4).

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

Zur Anwendung von Fentanyl Aristo® bei Schwangeren liegen keine ausreichenden Daten vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe

Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt, obwohl für Fentanyl als IV-Anästhetikum gezeigt wurde, dass es in der frühen humanen Schwangerschaft die Plazenta passiert. Bei Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft Fentanyl Aristo® über längere Zeit angewendet haben, wurde über Entzugssymptome berichtet. Fentanyl Aristo® sollte in der Schwangerschaft nur verwendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist.

Die Anwendung von Fentanyl Aristo® während der Geburt wird nicht empfohlen, da es nicht zur Behandlung akuter oder postoperativer Schmerzen verwendet werden darf (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). Da Fentanyl die Plazenta passiert, kann die Anwendung von Fentanyl Aristo® während der Geburt zudem zu einer Atemdepression beim Neugeborenen führen.

**Stillzeit**

Fentanyl wird in die Muttermilch ausgeschieden und kann Sedierung und Atemdepression beim gestillten Säugling hervorrufen. Daher sollte während der Behandlung und bis mindestens 72 Stunden nach Entfernen des transdermalen Pflasters nicht gestillt werden.

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

Fentanyl Aristo® kann die psychischen und/oder physischen Fähigkeiten zur Ausübung möglicher gefährlicher Tätigkeiten, wie z.B. das Führen von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Hiermit muss insbesondere zu Behandlungsbeginn und Dosisänderung sowie in Verbindung mit Alkohol oder Tranquilizern gerechnet werden. Bei stabil auf eine spezifische Fentanyl-Dosis eingestellten Patienten ist nicht zwingend von einer Einschränkung auszugehen. Patienten sollten daher ihren Arzt vor der Anwendung fragen, ob sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen dürfen.

**4.8 Nebenwirkungen**

Die Sicherheit von Fentanyl transdermalen Pflastern wurde an insgesamt 1854 Patienten untersucht, die an 11 klinischen Prüfungen (Doppelblind Fentanyl transdermales Pflaster [Placebo oder Vergleichsmedikation] und/oder offenen Studien, Fentanyl transdermales Pflaster [keine Kontrolle oder Vergleichsmedikation] zur Behandlung von chronischen tumorbedingten oder nicht-tumorbedingten Schmerzen teilgenommen haben. Die Patienten nahmen mindestens 1 Dosis Fentanyl transdermales Pflaster und es wurden Sicherheitsdaten erhoben. Basierend auf gepoolten Sicherheitsdaten aus diesen klinischen Studien, waren die häufigsten berichteten Nebenwirkungen (ADRs) (mit einer % Inzidenz): Übelkeit (35,7 %), Erbrechen (23,2 %), Obstipation (23,1 %), Somnolenz (15,0 %), Schläfrigkeit (13,1 %) und Kopfschmerzen (11,8 %).

Die bei der Anwendung von transdermalen Fentanyl Pflastern in diesen klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen, ein-

schließlich der oben genannten Nebenwirkungen und Erfahrungen nach Markteinführung sind nachfolgend aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100, < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

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

Siehe Tabelle auf Seite 6

Wie bei anderen Opioid-Analgetika kann eine Langzeitbehandlung mit Fentanyl Aristo® zu Gewöhnung, physischer und psychischer Abhängigkeit führen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Umstellung von zuvor verordneten Opioid-Analgetika auf Fentanyl Aristo® oder bei abruptem Absetzen der Therapie kann es bei einigen Patienten zu den mit Opioiden verbundenen Entzugserscheinungen (wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Angstzustände und Kältezittern) kommen (siehe Abschnitt 4.2). Es liegen sehr seltene Berichte über Entzugserscheinungen bei Neugeborenen vor, deren Mütter über längere Zeit Fentanyl Aristo® während der Schwangerschaft angewendet haben (siehe Abschnitt 4.6).

#### **Pädiatrische Patienten**

Das Nebenwirkungsprofil bei Kindern und Jugendlichen, die mit Fentanyl Aristo® behandelt wurden, war ähnlich dem Nebenwirkungsprofil bei Erwachsenen. Bei Kindern wurde kein Risiko beobachtet, das über das bei Anwendung von Opioiden zur Schmerzlinderung in Verbindung mit schwerwiegenden Erkrankungen erwartete Risiko hinausgeht, und es scheint bei ordnungsgemäßer Anwendung kein spezifisches Risiko in Verbindung mit Fentanyl Aristo® bei Kindern im Alter von 2 Jahren zu geben. Sehr häufige Nebenwirkungen, die in klinischen Studien bei Kindern dokumentiert wurden, sind Fieber, Erbrechen und Übelkeit.

#### **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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

##### **Symptome**

Die Symptome einer Überdosierung von Fentanyl sind eine Verstärkung der pharmakologischen Wirkungen; die schwerwiegendste Wirkung ist die Atemdepression.

##### **Behandlung**

Die Behandlung der Atemdepression erfordert sofortige Gegenmaßnahmen, wie Entfernen des transdermalen Pflasters und körperliche Stimulierung oder verbale An-

sprache des Patienten. Danach kann ein spezifischer Opioid-Antagonist wie Naloxon gegeben werden.

Bei Erwachsenen wird eine Anfangsdosierung von 0,4–2 mg Naloxonhydrochlorid intravenös empfohlen. Falls notwendig kann die gleiche Dosis alle 2–3 Minuten oder als kontinuierliche Infusion von 2 mg in 500 mg Kochsalzlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glukoselösung 50 mg/ml (5 %) verabreicht werden. Die Infusionsrate sollte der zuvor verabreichten Bolusinjektion und dem individuellen Ansprechen des Patienten angepasst werden. Falls die i.v.-Gabe nicht möglich ist, kann Naloxonhydrochlorid auch intramuskulär oder subkutan gegeben werden. Nach intramuskulärer oder subkutaner Verabreichung setzt die Wirkung im Vergleich zur intravenösen Applikation langsamer ein. Mit der intramuskulären Gabe wird ein längerer Effekt erzielt als mit der i.v. Verabreichung.

Eine Atemdepression infolge einer Überdosierung kann länger anhalten als die Wirkung des Opioid-Antagonisten. Das Intervall zwischen den intravenösen Dosen des Antagonisten sollte wegen der Möglichkeit einer Re-Narkotisierung nach Entfernen des Pflasters sorgfältig bestimmt werden; eine wiederholte Verabreichung oder eine kontinuierliche Infusion von Naloxon kann erforderlich sein.

Die Antagonisierung der narkotischen Wirkung kann zu akuten Schmerzen und Freisetzung von Katecholaminen führen.

Wenn es die klinische Situation erfordert, sollten die Atemwege freigehalten werden, möglicherweise mit einem Oropharyngeal- oder einem Endotrachealtubus, Sauerstoff kann verabreicht und die Atmung unterstützt oder kontrolliert werden. Eine angemessene Körpertemperatur und Flüssigkeitsaufnahme sollten aufrechterhalten werden.

Kommt es zu einer schweren oder anhaltenden Hypotonie, ist an eine Hypovolämie zu denken, die mit entsprechender parenteraler Volumengabe behandelt werden sollte.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

Fentanyl ist ein Opioid-Analgetikum, das vor allem mit dem  $\mu$ -Rezeptor interagiert. Die wichtigsten therapeutischen Effekte sind Analgesie und Sedierung. Die Serumkonzentrationen von Fentanyl, die bei opioidnaiven Patienten zu einem minimalen analgetischen Effekt führen, schwanken zwischen 0,3–1,5 ng/ml; bei Serumspiegeln von über 2 ng/ml nimmt die Häufigkeit von Nebenwirkungen zu. Die niedrigste wirksame Fentanylkonzentration und die Konzentration die Nebenwirkungen verursacht, steigen bei zunehmender Toleranz.

Die Neigung zur Toleranzentwicklung ist interindividuell stark unterschiedlich.

#### **Pädiatrische Patienten**

Die Sicherheit von Fentanyl Aristo® wurde in drei offenen Studien mit 293 pädiatrischen

Patienten im Alter zwischen 2 und 18 Jahren mit chronischen Schmerzen untersucht, von denen 66 zwischen 2 und 6 Jahren alt waren. In diesen Studien wurde eine orale Tagesdosis von 30 mg bis 45 mg Morphin durch eine Dosis von 12,5 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde über ein transdermales Pflaster ersetzt. Die Anfangsdosis von 25  $\mu$ g/g und mehr wurde bei 181 Patienten angewendet, die vorher tägliche orale Opioid-Dosen von mindestens 45 mg Morphin erhalten hatten.

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nach Aufkleben des transdermalen Pflasters wird Fentanyl über einen Zeitraum von 72 Stunden kontinuierlich über die Haut aufgenommen. Bedingt durch die Polymer-Matrix und die Diffusion von Fentanyl durch die Hautschichten ist die Freisetzungsrate relativ konstant.

#### **Resorption**

Nach der ersten Anwendung von Fentanyl Aristo® steigen die Serumkonzentrationen von Fentanyl allmählich an und erreichen im Allgemeinen zwischen 12 und 24 Stunden ein gleich bleibendes Niveau, und bleiben im übrigen 72-stündigen Anwendungszeitraum relativ konstant. Die Serumkonzentrationen von Fentanyl, die erreicht werden, sind abhängig von der Größe des transdermalen Pflasters. Aus praktischen Gründen wird bei der zweiten 72-stündigen Anwendung die Steady-state-Konzentration erreicht, die bei nachfolgendem Gebrauch von Pflastern derselben Größe aufrecht erhalten bleibt.

#### **Verteilung**

Die Plasmaproteinbindung von Fentanyl beträgt 84 %.

#### **Biotransformation**

Fentanyl wird hauptsächlich in der Leber über CYP3A4 metabolisiert. Der Hauptmetabolit, Norfentanyl, ist inaktiv.

#### **Elimination**

Nach Absetzen der Behandlung mit Fentanyl Aristo® fallen die Serumkonzentrationen von Fentanyl langsam ab, mit einer Halbwertszeit von ca. 13 bis 22 Stunden bei Erwachsenen und 22 bis 25 Stunden bei Kindern. Aufgrund der kontinuierlichen Aufnahme von Fentanyl über die Haut fällt die Serumkonzentration langsamer als nach intravenöser Infusion.

Ca. 75 % der Fentanyl-Dosis werden überwiegend als Metaboliten und nur zu weniger als 10 % unverändert über den Urin ausgeschieden. Ca. 9 % der Dosis werden in überwiegend metabolisierter Form im Stuhl wieder gefunden.

#### **Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen**

Nach Adjustierung auf das Körpergewicht scheint die Clearance (l/h/kg) bei Kindern im Alter zwischen 2 und 5 Jahren 82 % höher und bei Kindern im Alter zwischen 6 und 10 Jahren 25 % höher zu sein als bei Kindern im Alter zwischen 11 und 16 Jahren, bei denen die Clearance wahrscheinlich der von Erwachsenen entspricht. Diese Beobachtungen wurden bei der Bestimmung der Dosierungsempfehlungen bei Kindern und Jugendlichen berücksichtigt.

Systemorganklasse	Nebenwirkungen					
	Häufigkeitskategorie					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>		Überempfindlichkeit				anaphylaktischer Schock, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		Appetitlosigkeit				
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		Sedierung, Nervosität, Insomnie, Depression, Angstzustände, Verwirrtheit, Halluzinationen	Agitiertheit, Desorientierung, Euphorie			
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Somnolenz, Benommenheit, Kopfschmerzen	Tremor, Parästhesien	Hypästhesie, Krampfanfälle (einschließlich klonischer und Grand-mal-Anfälle), Amnesie, Sprachstörungen		Ataxie	
<b>Augenerkrankungen</b>				Miosis Amblyopie		
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>		Vertigo				
<b>Herzerkrankungen</b>		Palpitationen, Tachykardie	Bradykardie, Zyanose			
<b>Gefäßerkrankungen</b>		Hypertonie	Hypotonie	Vasodilatation		
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		Dyspnoe	Atemdepression, respiratorische Insuffizienz	Apnoe, Hypoventilation		Bradypnoe, Hämoptoe, Lungenstauung, Pharyngitis
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Übelkeit, Erbrechen, Obstipation	Diarrhoe, Mundtrockenheit, abdominale Schmerzen, Oberbauchschmerzen, Dyspepsie	Ileus	Subileus, Schluckauf	schmerzhafte Blähungen	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		Hyperhidrose, Pruritus, Exanthem, Erythem (verschwinden gewöhnlich innerhalb von einem Tag nach Entfernen des Pflasters)	Ekzem, allergische Dermatitis, Hauterkrankung, Dermatitis, Kontaktdermatitis			
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>		Muskelkrämpfe	Muskelzucken			
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		Harnverhalt			Oligurie, Zystalgie	
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>			erektile Dysfunktion, Störungen der Sexualfunktion			
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Müdigkeit, periphere Ödeme, Asthenie, Kältegefühl	Reaktionen an der Applikationsstelle, grippeähnliche Erkrankung, Gefühl wechselnder Körpertemperatur, Überempfindlichkeit an der Applikationsstelle, Entzugerscheinungen	Dermatitis an der Applikationsstelle, Ekzem an der Applikationsstelle		

Ältere und geschwächte Patienten haben möglicherweise eine reduzierte Clearance und als Folge eine verlängerte terminale Halbwertszeit von Fentanyl. Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion kann die Fentanyl-Clearance aufgrund von Veränderungen der Plasmaproteine und der metabolischen Clearance beeinträchtigt sein und es kann zu erhöhten Serumkonzentrationen von Fentanyl kommen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

In tierexperimentellen Studien an der weiblichen Ratte zeigten sich eine verminderte Fertilität sowie eine erhöhte embryonale Mortalität. Neuere Studien zeigen, dass diese Wirkungen auf den Embryo auf eine maternale Toxizität zurückzuführen waren und nicht auf direkte Effekte des Wirkstoffs auf den sich entwickelnden Embryo. In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung war die Überlebensrate der Nachkommen bei Dosierungen, die zu einer geringen Gewichtsabnahme beim Muttertier führten, in einem bedeutenden Maß reduziert. Dieser Effekt ist entweder auf eine veränderte Fürsorge des Muttertiers oder einen direkten Einfluss von Fentanyl auf die Rattenjungen zurückzuführen. Beeinträchtigungen der körperlichen Entwicklung und des Verhaltens des Nachwuchses wurden nicht beobachtet. Teratogene Effekte wurden nicht nachgewiesen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Schutzfolie  
 Poly(ethylenterephthalat)-Film mit Fluorocarbonüberzug

Trägerfolie  
 Pigmentierter Poly(ethylenterephthalat)/Poly(ethylen-co-vinylacetat)-Film

Wirkstoffhaltige Klebeschicht  
 Siliconklebstoff (Dimeticon, Siliconharz)  
 Dimeticon

Abgabekontrollierende Membran  
 Ethylenvinylacetat-Copolymer-Film

Klebeschicht  
 Siliconklebstoff (Dimeticon, Siliconharz)  
 Dimeticon

Abziehbare Schutzfolie  
 Poly(ethylenterephthalat)-Film mit Fluorocarbonüberzug

Rote Drucktinte

### 6.2 Inkompatibilitäten

Um Beeinträchtigungen der Haftigenschaften des Pflasters zu vermeiden, dürfen keine Cremes, Öle, Lotionen oder Puder auf dem Hautareal verwendet werden, auf dem das Pflaster aufgeklebt wird.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das transdermale Pflaster ist zwischen zwei Schichten eines Beutelmaterials aus Verbundfolie verpackt, die Aluminiumfolie als primäre Schutzschicht sowie eine Schicht eines Ionenerharzes, das an die Aluminiumschicht anschließt, enthält, und direkt dem Pflaster zugewandt ist.

Die zwei Schichten des Beutelmaterials aus Verbundfolie sind an den Kanten versiegelt, sodass das Pflaster in einem kindergesicherten Beutel verpackt ist.

Packungsgrößen: 3, 5 **[N1]**, 10 **[N2]**, 16 und 20 **[N3]** transdermale Pflaster.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Auch nach der Anwendung verbleiben noch größere Mengen an Fentanyl in dem transdermalen Pflaster. Benutzte Pflaster sollten mit der Klebefläche nach innen in der Mitte zusammengefaltet und sicher entsorgt werden. Nicht verwendete Pflaster sollten in der Apotheke abgegeben werden.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

84569.00.00

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

28.02.2012

## 10. STAND DER INFORMATION

Juni 2015

Verschreibungspflichtig entsprechend der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung.

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin