

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fentanyl Aristo 100 Mikrogramm Buccaltabletten
Fentanyl Aristo 200 Mikrogramm Buccaltabletten
Fentanyl Aristo 400 Mikrogramm Buccaltabletten
Fentanyl Aristo 600 Mikrogramm Buccaltabletten
Fentanyl Aristo 800 Mikrogramm Buccaltabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### Fentanyl Aristo 100 Mikrogramm Buccaltabletten

Jede Buccaltablette enthält 100 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat).  
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 67,1 mg Sorbitol (E 421).

### Fentanyl Aristo 200 Mikrogramm Buccaltabletten

Jede Buccaltablette enthält 200 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat).  
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 67,1 mg Sorbitol (E 421).

### Fentanyl Aristo 400 Mikrogramm Buccaltabletten

Jede Buccaltablette enthält 400 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat).  
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 67,1 mg Sorbitol (E 421).

### Fentanyl Aristo 600 Mikrogramm Buccaltabletten

Jede Buccaltablette enthält 600 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat).  
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 67,1 mg Sorbitol (E421).

### Fentanyl Aristo 800 Mikrogramm Buccaltabletten

Jede Buccaltablette enthält 800 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat).  
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 67,1 mg Sorbitol (E 421).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Buccaltablette

### Fentanyl Aristo 100 Mikrogramm Buccaltabletten

Weiß, runde, an den Kanten abgeschrägte Tablette mit der Prägung „1“ auf einer Seite.

### Fentanyl Aristo 200 Mikrogramm Buccaltabletten

Weiß, runde, an den Kanten abgeschrägte Tablette mit der Prägung „2“ auf einer Seite.

### Fentanyl Aristo 400 Mikrogramm Buccaltabletten

Weiß, runde, an den Kanten abgeschrägte Tablette mit der Prägung „4“ auf einer Seite.

### Fentanyl Aristo 600 Mikrogramm Buccaltabletten

Weiß, runde, an den Kanten abgeschrägte Tablette mit der Prägung „6“ auf einer Seite.

### Fentanyl Aristo 800 Mikrogramm Buccaltabletten

Weiß, runde, an den Kanten abgeschrägte Tablette mit der Prägung „8“ auf einer Seite.

Jede Tablette hat einen Durchmesser von ca. 10 mm.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

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

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt begonnen und überwacht werden, der Erfahrung mit einer Opioid-Therapie bei Krebspatienten hat. Der Arzt sollte das Missbrauchspotenzial von Fentanyl bedenken. Für die Behandlung von Durchbruchschmerzen sollten die Patienten angewiesen werden, nicht gleichzeitig zwei verschiedene Formulierungen von Fentanyl einzunehmen. Jegliche Fentanyl-Präparate, die vorher für Durchbruchschmerzen verschrieben wurden, sollten verworfen werden, wenn die Medikation auf Fentanyl Aristo umgestellt wurde. Die Anzahl verschiedener Wirkstärken, die einem Patienten zur gleichen Zeit zur Verfügung stehen, sollte so klein wie möglich sein, um eine Verwechslung und mögliche Überdosierung zu verhindern.

#### Dosierung

#### Dosistitration

Fentanyl Aristo sollte auf die individuell wirksame Dosis auftitriert werden, die eine hinreichende Analgesie bei möglichst geringen Nebenwirkungen bietet. In klinischen Studien war die wirksame Dosis von Fentanyl Aristo für Durchbruchschmerzen nicht anhand der täglichen Opioid-Basistherapie vorhersehbar.

Die Patienten sollten bis zum Erreichen der bei ihnen wirksamen Dosis sorgfältig überwacht werden.

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

Die Anfangsdosis von Fentanyl Aristo sollte 100 Mikrogramm betragen. Diese kann nach Bedarf durch das Spektrum der verfügbaren Tablettenstärken (100, 200, 400, 600, 800 Mikrogramm) auftitriert werden.

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

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

#### Vorgehensweise bei der Titration

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

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

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

- wenn die initiale 100 Mikrogramm Tablette nicht ausreichend wirksam ist, kann der Patient darauf hingewiesen werden, die nächste Durchbruchschmerzattacke mit zwei Tabletten der Stärke 100 Mikrogramm zu behandeln. Es wird empfohlen, eine Tablette in die linke und die andere Tablette in die rechte Wangentasche zu platzieren. Wenn diese Dosis dann als ausreichend wirksam erachtet wird, kann die Behandlung nachfolgender Durchbruchschmerzattacken mit einer Tablette Fentanyl Aristo der Stärke 200 Mikrogramm weitergeführt werden,
- wenn eine einzelne Tablette Fentanyl Aristo der Stärke 200 Mikrogramm (oder zwei Tabletten der Stärke 100 Mikrogramm) als nicht ausreichend wirksam erachtet wird, kann der Patient darauf hingewiesen werden, für die Behandlung der nächsten Durchbruchschmerzattacke zwei Tabletten der Stärke 200 Mikrogramm (oder vier Tabletten der Stärke 100 Mikrogramm) anzuwenden. Es wird empfohlen, jeweils zwei Tabletten auf die linke und die rechte Wangentasche zu verteilen. Wenn diese Dosis dann als wirksam erachtet wird, kann die Behandlung nachfolgender Durchbruchschmerzattacken mit einer Tablette Fentanyl Aristo der Stärke 400 Mikrogramm weitergeführt werden,
- für die Auftitration auf 600 Mikrogramm und 800 Mikrogramm sollten Tabletten der Stärke 200 Mikrogramm verwendet werden.

Dosen über 800 Mikrogramm wurden in klinischen Studien nicht geprüft.

Zur Behandlung einer einzelnen Durchbruchschmerzattacke sollten nicht mehr als zwei Tabletten angewendet werden, es sei denn, es erfolgt eine Titration unter Einsatz von bis zu vier Tabletten wie oben beschrieben.

Während der Titration sollten die Patienten mindestens 4 Stunden warten, bevor sie eine weitere Durchbruchschmerzattacke mit Fentanyl Aristo behandeln.

#### Erhaltungstherapie

Sobald im Rahmen der Auf titration die individuell wirksame Dosis ermittelt worden ist, sollte diese Dosis vom Patienten beibehalten werden. Dafür ist eine Einzeltablette der jeweiligen Stärke zu wählen. Die Intensität von Durchbruchschmerzattacken kann variieren und die erforderliche Dosis von Fentanyl Aristo kann im Laufe der Zeit aufgrund eines Fortschreitens der zu Grunde liegenden Krebserkrankung steigen. In diesen Fällen kann eine zweite Tablette Fentanyl Aristo der gleichen Wirkstärke eingenommen werden. Wenn in mehreren aufeinander folgenden Fällen eine zweite Tablette Fentanyl Aristo erforderlich war, muss die übliche Erhaltungstherapie neu eingestellt werden (siehe unten).

Während der Erhaltungstherapie sollten die Patienten mindestens 4 Stunden warten, bevor sie eine weitere Durchbruchschmerzattacke mit Fentanyl Aristo behandeln.

#### Anpassung der Dosis

Die Erhaltungsdosis von Fentanyl Aristo sollte dann erhöht werden, wenn ein Patient über mehrere aufeinanderfolgende Durchbruchschmerzattacken hinweg mehr als eine Tablette pro Schmerzattacke benötigt. Für eine Neueinstellung der Dosis gilt die gleiche Vorgehensweise wie für die **Dosistitration** dargestellt (siehe oben).

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

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

#### Behandlungsdauer und -ziele

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

#### Beendigung der Therapie

Fentanyl Aristo sollte sofort abgesetzt werden, wenn bei dem Patienten keine Durchbruchschmerzattacken mehr auftreten. Die Basistherapie der Dauerschmerzen sollte wie verordnet fortgesetzt werden.

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

#### Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung

Fentanyl Aristo sollte bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Patienten mit Xerostomie

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

#### Anwendung bei älteren Menschen (über 65 Jahre)

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

#### Kinder und Jugendliche

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

#### Art der Anwendung

Patienten sind anzuweisen, die Blisterpackung erst unmittelbar vor dem Einlegen der Tablette in die Wangentasche zu öffnen.

#### Öffnen der Blisterpackung

Die Patienten sollten angewiesen werden, NICHT zu versuchen, die Tabletten aus der Blisterpackung zu drücken, da dies die Buccaltablette beschädigen könnte. Die korrekte Vorgehensweise zur Entnahme der Tablette aus der Blisterpackung ist wie folgt: Eine Blistereinheit sollte durch Abreißen entlang der Perforationslinie von dem Blisterstreifen abgetrennt werden. Die Blistereinheit sollte dann entlang der auf der rückseitigen Folie markierten Linie, wie angezeigt, geknickt werden. Anschließend sollte die rückseitige Folie abgezogen werden, um die Tablette zur Entnahme freizulegen.

Die Patienten sind anzuweisen, die Tablette nicht zu zerdrücken oder zu teilen.

Die Tablette sollte nach der Entnahme aus der Blisterpackung nicht mehr aufbewahrt werden, da ansonsten die Unversehrtheit der Tablette nicht mehr garantiert werden kann und das Risiko einer versehentlichen Exposition besteht.

#### Anwendung der Tablette

Die Fentanyl Aristo Tablette sollte unmittelbar nach der Entnahme aus der Blistereinheit im Ganzen in eine der Wangentaschen (d. h. in der Nähe eines Backenzahns zwi-

schen Wange und Zahnfleisch) eingelegt werden.

Die Fentanyl Aristo Tablette sollte nicht gekaut, gekaut oder geschluckt werden, da daraus im Vergleich zur ordnungsgemäßen Anwendung niedrigere Plasmakonzentrationen resultieren.

Fentanyl Aristo sollte nach dem Einlegen so lange in der Wangentasche belassen werden, bis sich die Tablette aufgelöst hat. Dies kann bis zu 30 Minuten dauern.

Wahlweise kann die Tablette auch sublingual platziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Wenn nach 30 Minuten noch Reste der Fentanyl Aristo Tablette verblieben sind, können diese mit einem Glas Wasser geschluckt werden.

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

Solange sich die Tablette in der Wangentasche befindet, darf der Patient nichts essen oder trinken. Sollte eine Schleimhautreizung in der Wangentasche auftreten, ist es zu empfehlen, die Tablette an einer anderen Stelle in der Wangentasche zu platzieren.

#### 4.3 Gegenanzeigen

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

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

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

#### Versehentliche Anwendung bei Kindern

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

#### Überwachung

Zur Minimierung des Risikos von Opioidbedingten Nebenwirkungen und zur Ermittlung der individuell wirksamen Dosis ist es unabdingbar, die Patienten während des Titrationsprozesses unter engmaschige ärztliche Kontrolle zu stellen.

#### Opioid-Basistherapie

Es ist wichtig, dass die Basistherapie mit Opioiden zur Behandlung der Dauerschmerzen stabil eingestellt ist, bevor mit der Therapie mit Fentanyl Aristo begonnen

wird, und dass der Patient die Opioid-Basistherapie weiterführt, während er Fentanyl Aristo einnimmt. Das Arzneimittel darf nicht an Patienten ohne Opioid-Basistherapie gegeben werden, da ein erhöhtes Risiko für Atemdepression und Tod besteht.

#### Atemdepression

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

#### Chronische obstruktive Lungenerkrankung

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

#### 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 Opioidgesamt-dosis in Betracht gezogen werden.

#### Alkohol

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

#### Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden, einschließlich Fentanyl Aristo, mit Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln kann zu starker Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken dürfen Opiode und Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel nur bei Patienten, für die keine alternative Behandlungsoption in Frage kommt, gleichzeitig angewendet werden.

Wird entschieden, Fentanyl Aristo zusammen mit Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln zu verordnen, sind die jeweils niedrigste wirksame Dosierung und eine minimale Dauer der gleichzeitigen Anwendung zu wählen. Die Patienten müssen engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Erhöhter intrakranieller Druck, beeinträchtigtes Bewusstsein

Fentanyl Aristo sollte nur mit extremer Vorsicht bei Patienten zur Anwendung kommen, die besonders anfällig für intrakranielle Wirkungen einer CO<sub>2</sub>-Retention sein

können, wie z. B. Patienten mit Anzeichen eines erhöhten intrakraniellen Drucks oder einer Bewusstseinsminderung. Opiode können den klinischen Verlauf bei Patienten mit Kopfverletzungen verschleiern und sollten nur dann zum Einsatz kommen, wenn dies klinisch gerechtfertigt ist.

#### Bradyarrhythmie

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

#### Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung

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

Besondere Aufmerksamkeit erfordern auch Patienten mit Hypovolämie und Hypotonie.

#### Serotonin-Syndrom

Vorsicht ist geboten, wenn Fentanyl Aristo gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet 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 möglicherweise lebensbedrohliches Serotonin-Syndrom ausbilden. Dieses kann auch innerhalb der empfohlenen Dosierung auftreten.

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

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

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

Unter der wiederholten Anwendung von Opioiden kann sich eine Toleranz und physische und/oder psychische Abhängigkeit

entwickeln. Fentanyl kann auf ähnliche Weise wie andere Opiode missbraucht werden, und alle Patienten, die Opiode erhalten, sind auf Anzeichen von Missbrauch und Sucht zu überwachen. Patienten mit erhöhtem Risiko für Opioid-Missbrauch können dennoch angemessen mit Opioiden behandelt werden, diese Patienten müssen jedoch zusätzlich auf Anzeichen von Falschanwendung, Missbrauch oder Sucht überwacht werden.

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

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

#### Endokrine Wirkungen

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

#### Hyperalgesie

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

Anaphylaxie und Überempfindlichkeit

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

Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

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

Fentanyl Aristo enthält Sorbitol

Dieses Arzneimittel enthält 67,1 mg Sorbitol pro Buccaltablette.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen****Arzneimitteln und sonstige****Wechselwirkungen**Substanzen, die die CYP3A4-Aktivität beeinflussen

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

CYP3A4-Induktoren

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

CYP3A4-Inhibitoren

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

Substanzen, die zentral-dämpfende Effekte verstärken können

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

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel

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

Partielle Opioid-Agonisten/Antagonisten

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

Serotonerge Substanzen

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

4-Hydroxybutansäure-Natriumsalz (Natriumoxybat)

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

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft

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

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

Es wird angeraten, Fentanyl nicht während der Wehen und Geburt (und auch nicht bei einer Sectio caesarea) anzuwenden, da Fentanyl plazentagängig ist und beim Fetus eine Atemdepression hervorrufen kann. Wenn Fentanyl Aristo dennoch angewendet wird, sollte ein Antidot für das Kind unmittelbar 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. Mit dem Stillen soll erst wieder begonnen werden, wenn die letzte Einnahme von Fentanyl mindestens 5 Tage zurückliegt.

Fertilität

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Allerdings beeinträchtigen Opioid-Analgetika die geistige und/oder körperliche Fähigkeit zur Bewältigung potenziell gefährlicher Aufgaben (wie z. B. das Führen eines Fahrzeugs oder das Bedienen von Maschinen). Den Patienten ist anzuraten, kein Fahrzeug zu führen und auch keine Maschinen zu bedienen, wenn sie unter der Anwendung von Fentanyl Aristo Schläfrigkeit, Schwindel oder Sehstörungen bei sich bemerken. Auch sollte auf das Führen eines Fahrzeugs und das Bedienen von Maschinen verzichtet werden, solange nicht bekannt ist, wie der Einzelne auf die Behandlung mit Fentanyl Aristo reagiert.

**4.8 Nebenwirkungen**Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei der Therapie mit Fentanyl Buccaltableten und/oder anderen Fentanyl-haltigen Präparaten während klinischer Studien und seit der Markteinführung beobachtet. Die Nebenwirkungen sind in der Tabelle auf Seite 5 in der bevorzugten Bezeichnung gemäß MedDRA-Konvention nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ),

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		orale Candidose	Pharyngitis	orale Pustelbildung	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie, Neutropenie	Thrombozytopenie		
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeit*	
Endokrine Erkrankungen				Hypogonadismus	Nebennierenrindeninsuffizienz, Androgendefizit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie			
Psychiatrische Erkrankungen		Depression, Angst, Verwirrheitszustand, Schlaflosigkeit	euphorische Stimmungslage, Nervosität, Halluzinationen, visuelle Halluzinationen, Änderung des mentalen Zustandes, Desorientiertheit		Arzneimittelabhängigkeit (Sucht)*, Arzneimittelmissbrauch (siehe Abschnitt 4.4), Delirium
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Kopfschmerzen	Geschmacksstörung, Somnolenz, Lethargie, Tremor, Sedierung, Hypästhesie, Migräne	Bewusstseinseinschränkung, Aufmerksamkeitsstörung, Gleichgewichtsstörung, Dysarthrie	kognitive Störung, Störung der Motorik	Bewusstlosigkeit*, Konvulsion
Augenerkrankungen			Sehstörung, okuläre Hyperämie, verschwommenes Sehen, verminderte Sehschärfe	abnormes Gefühl im Auge, Photopsie	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo, Tinnitus, Ohrbeschwerden		
Herzerkrankungen		Tachykardie	Bradykardie		
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, Hypertonie	Flush, Hitzewallungen		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe, pharyngolaryngeale Schmerzen	Atemdepression, Schlafapnoe-Syndrom		Atemstillstand*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen	Obstipation, Stomatitis, Mundtrockenheit, Diarrhoe, Bauchschmerzen, gastroösophageale Refluxkrankheit, Magenbeschwerden, Dyspepsie, Zahnschmerzen	Ileus, Mundulzerationen, orale Hypästhesie, orale Beschwerden, Verfärbung der Mundschleimhaut, orale Weichteilerkrankung, Glossodynie, Bläschenbildung der Zunge, Zahnfleischschmerzen, Zungenulzerationen, Zungenerkrankung, Ösophagitis, aufgesprungene Lippen, Zahnerkrankung	Bläschenbildung der Mundschleimhaut, trockene Lippen	
Leber- und Gallenerkrankungen			Dilatation der Galle		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus, Hyperhidrose, Hautausschlag	kalter Schweiß, Gesichtsschwellung, generalisierter Juckreiz, Alopezie	Onychorrhaxis	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Myalgie, Rückenschmerzen	Muskelzucken, Muskelschwäche		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnretention		

Fortsetzung auf Seite 6

## Fortsetzung Tabelle

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Beschwerden am Verabreichungsort wie Blutungen, Schmerzen, Ulzeration, Reizung, Parästhesie, Anästhesie, Erythem, Ödem, Schwellung und Bläschenbildung	periphere Ödeme, Fatigue, Asthenie, Substanzentzugssyndrom*, Schüttelfrost	Unwohlsein, Trägheit, Beschwerden im Brustkorb, Krankheitsgefühl, nervöse Unruhe, Durst, Frieren, Schwitzen		Pyrexie, neonatales Entzugssyndrom (siehe Abschnitt 4.6), Arzneimitteltoleranz*
Untersuchungen		Gewichtsabnahme	verminderte Thrombozytenzahl, erhöhte Herzfrequenz, verminderter Hämatokrit, vermindertes Hämoglobin		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Sturz			

\* Siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“.

gelegentlich ( $\geq 1/1000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10000$  bis  $< 1/1000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### Toleranz

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

##### Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Fentanyl Aristo 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).

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

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

Seit der Marktzulassung wurden Überempfindlichkeitsreaktionen gemeldet, darunter Hautausschlag, Erythem, Schwellung von Lippen und Gesicht sowie Urtikaria (siehe Abschnitt 4.4).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

#### 4.9 Überdosierung

##### Symptome

Es ist zu erwarten, dass die Symptome einer Fentanylüberdosierung mit denen von intravenös angewendetem Fentanyl und anderen Opioiden vergleichbar sind und eine Erweiterung der pharmakologischen Wirkungen darstellen. Ein veränderter mentaler Zustand, Bewusstlosigkeit, Koma, Hypotonie, Atemdepression, Atemnot und Atemstillstand sind hierbei die schwerwiegendsten Auswirkungen, die tödlich enden können.

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

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

##### Behandlung

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

##### Überdosierung (versehentliche Einnahme) bei einer Opioid-naiven Person

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

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

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

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

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

##### Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

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

Die analgetischen Wirkungen von Fentanyl sind plasmaspiegelabhängig. Im Allgemeinen erhöht sich die wirksame Konzentration und die Konzentration, bei der eine Toxizität auftritt, mit zunehmender Gewöhnung gegenüber Opioiden. Wie schnell sich eine Toleranz entwickelt, ist individuell sehr verschieden. Folglich sollte die Dosisstratifikation für Fentanyl Aristo bis zum Erreichen des ge-

wünschten Effekte individuell erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

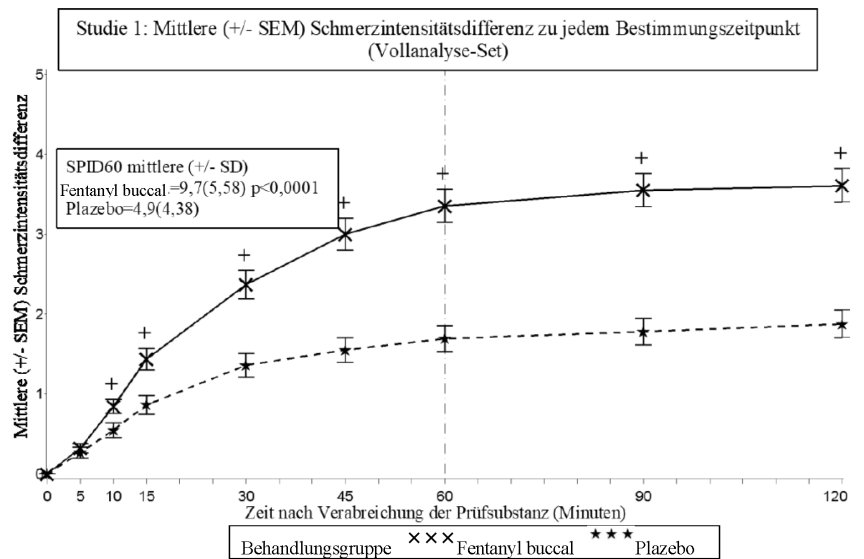
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fentanyl Buccaltableten wurde bei Patienten, die das Arzneimittel beim Auftreten von Durchbruchschmerzen eingenommen haben, untersucht. Die präventive Anwendung von Fentanyl Buccaltableten bei vorhersehbaren Schmerzattacken wurde nicht in den klinischen Studien untersucht.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

Siebenundsechzig Prozent der Patienten konnten auf eine wirksame Dosis eingestellt werden.

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

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

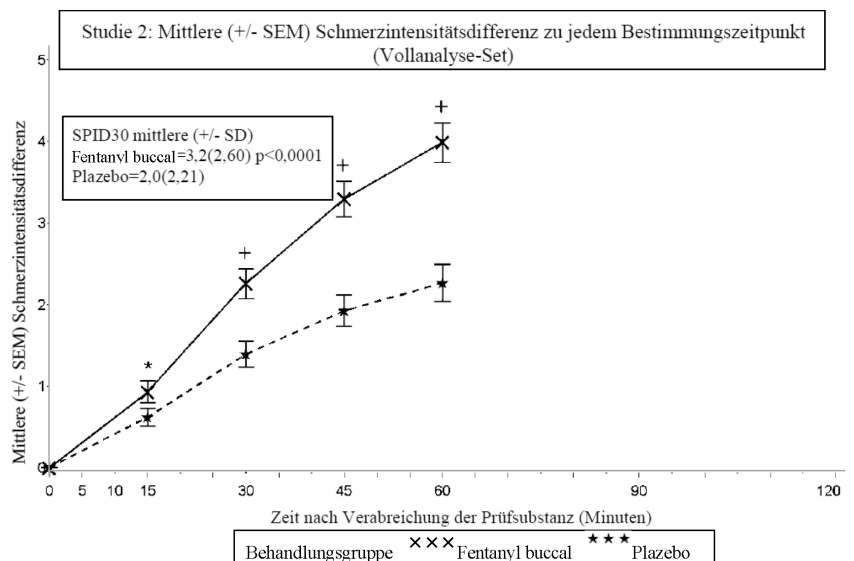
Eine statistisch signifikante Verbesserung der Schmerzintensitätsdifferenz wurde unter Fentanyl Buccaltableten versus Placebo bereits nach 10 Minuten in Studie 1 und nach 15 Minuten (früheste Messung) in Studie 2 festgestellt. Diese Unterschiede fielen auch weiterhin zu jedem nachfolgenden Bestim-



+  $p < 0,0001$  Fentanyl buccal versus Placebo, zum Vorteil von Fentanyl buccal, nach einer Varianzanalyse

PID = Schmerzintensitätsdifferenz;

SEM = Standardfehler des Mittelwertes



\*  $p < 0,01$  Fentanyl buccal versus Placebo, zum Vorteil von Fentanyl buccal, nach einseitigem Wilcoxon-Rangsummentest

+  $p < 0,0001$  Fentanyl buccal versus Placebo, zum Vorteil von Fentanyl buccal, nach einseitigem Wilcoxon-Rangsummentest

PID = Schmerzintensitätsdifferenz;

SEM = Standardfehler des Mittelwertes

mungszeitpunkt in jeder der beiden Studien signifikant aus.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Allgemeine 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.

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

Die Wirkung einer Nieren- oder Leberfunktionseinschränkung auf die Pharmakokinetik

von Fentanyl Buccaltableten wurde nicht untersucht.

#### Resorption

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

Die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

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

Pharmakokinetische Parameter (Mittel)	Fentanyl Buccaltableten 400 Mikrogramm
Absolute Bioverfügbarkeit	65 % ( $\pm 20$ %)
Transmukosal aufgenommenem Anteil	48 % ( $\pm 31,8$ %)
$T_{max}$ (Minuten)**	46,8 (20 – 240)
$C_{max}$ (ng/ml)	1,02 ( $\pm 0,42$ )
$AUC_{0-t_{max}}$ (ng $\times$ h/ml)	0,40 ( $\pm 0,18$ )
$AUC_{0-inf}$ (ng $\times$ h/ml)	6,48 ( $\pm 2,98$ )

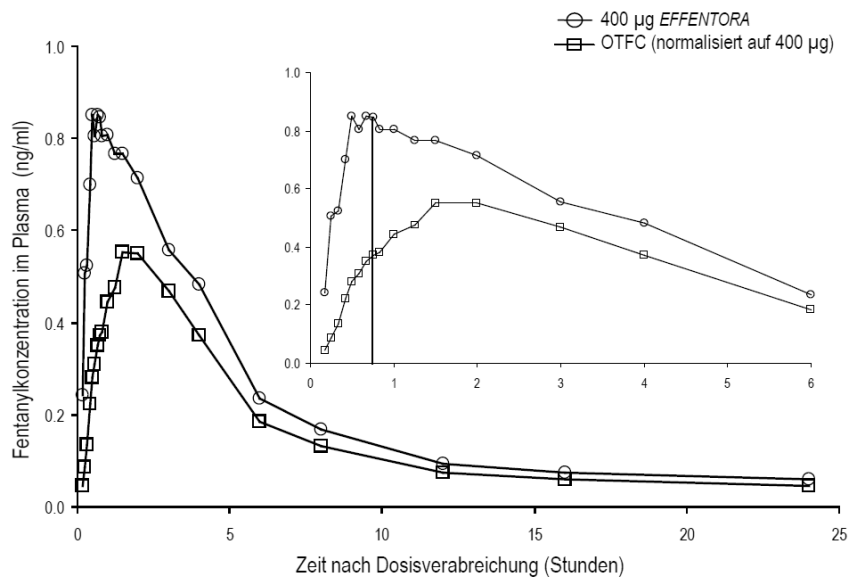
\* basierend auf venösen Blutproben (Plasma). Die Fentanyl-Konzentrationen waren im Serum höher als im Plasma: Serum AUC und  $C_{max}$  waren ungefähr 20 % bzw. 30 % höher als Plasma AUC und  $C_{max}$ . Der Grund dieses Unterschiedes ist unbekannt.

\*\* Daten für  $T_{max}$  sind als Median angegeben (Bereich).

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

Unterschiede in der Verfügbarkeit von Fentanyl Buccaltableten wurden in einer klinischen Studie bei Patienten mit einer Mukositis des Schweregrads 1 beobachtet. Bei

Mittlere Plasmakonzentration versus Zeit  
Profile nach Einzeldosen von EFFENTORA und OTFC bei gesunden Probanden



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

Patienten mit Mukositis war die  $C_{max}$  1 % und die  $AUC_{0-8}$  25 % höher als bei denjenigen ohne Mukositis. Die beobachteten Unterschiede waren nicht klinisch signifikant.

#### Verteilung

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

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

#### Biotransformation

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

#### Elimination

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

während die fäkale Exkretion weniger wichtig ist.

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

#### Linearität/Nicht-Linearität

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

#### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Studien zur embryonalen/fetalen Entwicklung an Ratten und Kaninchen zeigten keine substanzinduzierten Missbildungen oder Entwicklungsstörungen bei Verabreichung während der Organogenese.

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

In Studien zur prä- und postnatalen Entwicklung an Ratten war bei ausgeprägt maternal toxischen Dosierungen die Überlebensrate der Nachkommen signifikant herabgesetzt. Weitere Befunde nach Gabe von maternal toxischen Dosen waren bei



F<sub>1</sub>-Jungtieren eine Verzögerung der physiologischen Entwicklung, der sensorischen Funktionen, der Reflexe und des Verhaltens. Diese Effekte könnten entweder indirekt durch ein verändertes Pflegeverhalten der Mutter und/oder eine verminderte Milchproduktion oder durch eine direkte Wirkung von Fentanyl auf die Jungtiere ausgelöst worden sein.

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph. Eur.) (E 421)  
 Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420)  
 Citronensäure  
 Macrogol 6000  
 Arginin  
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium-laminierte Blisterpackung aus PVC/Aluminiumfolie/Polyamid/PVC mit Papier/Polyester-Deckfolie.

Es sind Packungen zu 4 oder 28 Buccaltabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Angebrochenes oder nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH  
 Wallenroder Straße 8–10  
 13435 Berlin  
 Deutschland  
 Tel.: +49 30 71094-200  
 Fax: +49 30 71094-4250

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2202956.00.00  
 2202957.00.00  
 2202958.00.00  
 2202959.00.00  
 2202960.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

28. Oktober 2019

## 10. STAND DER INFORMATION

05/2024

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig  
 Betäubungsmittel

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin