

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lafene 12 Mikrogramm/h transdermales Pflaster
Lafene 25 Mikrogramm/h transdermales Pflaster
Lafene 50 Mikrogramm/h transdermales Pflaster
Lafene 75 Mikrogramm/h transdermales Pflaster
Lafene 100 Mikrogramm/h transdermales Pflaster

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Lafene 12 Mikrogramm/h transdermales Pflaster enthält 1,375 mg Fentanyl in einem Pflaster von 5 cm², mit einer Freisetzungsrate von 12 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde.
1 Lafene 25 Mikrogramm/h transdermales Pflaster enthält 2,75 mg Fentanyl in einem Pflaster von 10 cm², mit einer Freisetzungsrate von 25 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde.
1 Lafene 50 Mikrogramm/h transdermales Pflaster enthält 5,5 mg Fentanyl in einem Pflaster von 20 cm², mit einer Freisetzungsrate von 50 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde.
1 Lafene 75 Mikrogramm/h transdermales Pflaster enthält 8,25 mg Fentanyl in einem Pflaster von 30 cm², mit einer Freisetzungsrate von 75 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde.
1 Lafene 100 Mikrogramm/h transdermales Pflaster enthält 11,0 mg Fentanyl in einem Pflaster von 40 cm², mit einer Freisetzungsrate von 100 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Pflaster

Fentanyl transdermales Pflaster ist ein rechteckiges hellbraunes Pflaster, zwischen zwei größeren transparenten Schutzfolien, die vor der Pflasteranwendung entfernt werden müssen.

Die Pflaster tragen den Aufdruck:
“Fentanyl 12 µg/h” in roter Tinte
“Fentanyl 25 µg/h” in roter Tinte
“Fentanyl 50 µg/h” in roter Tinte
“Fentanyl 75 µg/h” in roter Tinte
“Fentanyl 100 µg/h” in roter Tinte

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

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

Kinder

Langzeitbehandlung von schweren chronischen Schmerzen bei Kindern mit einer Opioid-Therapie ab einem Alter von 2 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Es ist nicht möglich, die Austauschbarkeit verschiedener Fentanyl-hältiger transdermaler Pflaster beim einzelnen Patienten sicherzustellen. Daher ist ausdrücklich darauf hinzuweisen, dass Patienten nicht ohne entsprechende Beratung durch den behandelnden Arzt von einem Fentanyl-hältigen Arzneimittel auf ein anderes umgestellt werden sollten.

Wahl der Initialdosis

Bei der Dosisfindung von Fentanyl muss die aktuelle Opioidbehandlung des Patienten berücksichtigt werden. Es wird empfohlen, Fentanyl bei Patienten, die Opiode bereits zuvor vertragen haben, anzuwenden. Weitere Faktoren, die berücksichtigt werden sollten, sind der Allgemeinzustand und der medizinische Zustand des Patienten (einschließlich Körpergröße, Alter und Ausmaß der Schwächung), sowie der Grad der Opioidtoleranz.

Erwachsene

Bei Opioid-toleranten Patienten

Für die Umstellung von Opioid-toleranten Patienten von oralen oder parenteralen Opioiden auf Fentanyl wird auf die nachfolgende *Umrechnung der Äquivalenzdosen zur analgetischen Wirkung* verwiesen. Die Dosierung kann anschließend, falls erforderlich, in Schritten von entweder 12 oder 25 Mikrogramm/h nach oben oder unten titriert werden, um die niedrigste geeignete Dosis von Fentanyl, je nach Ansprechen des Patienten und Bedarf an zusätzlichen Analgetika, zu erzielen.

Opioid-naive Patienten:

Bei kräftigen Opioid-naiven Patienten sollte die normale anfängliche Fentanyldosis 25 Mikrogramm/h nicht überschreiten.

Die klinische Erfahrung bezüglich Fentanyl bei Opioid-naiven Patienten ist begrenzt. Falls die Therapie mit Fentanyl bei Opioid-naiven Patienten als geeignet erachtet wird, wird empfohlen, die Behandlung zunächst mit niedrigen Dosen von schnell freisetzenden Opioiden aufzutitrieren (z. B. Morphin, Hydromorphin, Oxycodon, Tramadol und Codein), um äquianalgetische Dosierungen relativ zu Fentanyl mit einer Freisetzungsrate von 25 Mikrogramm/h zu erreichen. Anschließend können die Patienten auf Fentanyl mit einer Freisetzung von 25 Mikrogramm/h umgestellt werden. Die Dosis kann anschließend, falls erforderlich, in Schritten von 12 oder 25 Mikrogramm/h gesteigert oder verringert werden, um die niedrigste geeignete Dosis von Fentanyl, je nach Ansprechen des Patienten und Bedarf an zusätzlichen Analgetika (*siehe Abschnitt 4.4 'Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung'*) zu erzielen.

Umstellung von anderen Opioiden

Bei einer Umstellung von oral oder parenteral gegebenen Opioiden auf eine Fentanylbehandlung 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 erhaltene Summe sollte unter Verwendung von Tabelle 1 in die entsprechende orale Morphin-Dosis überführt werden.
3. Die entsprechende Fentanyl-Dosis sollte wie folgt ermittelt werden:
 - a) unter Verwendung von Tabelle 2 bei Patienten, die einer Opioid-Rotation bedürfen (Umstellungsverhältnis von oralem Morphin zu transdermalem Fentanyl 150:1)
 - b) unter Verwendung von Tabelle 3 bei Patienten unter stabiler und gut verträglicher Opioidtherapie (Umstellungsverhältnis von oralem Morphin zu transdermalem 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 Anfangsdosis von transdermalem Fentanyl, basierend auf der täglichen oralen Morphin-Dosis (für Patienten, die mit oralem Morphin oder schnell freisetzenden Opioid seit mehreren Wochen stabilisiert sind und die einer Opioid-Rotation bedürfen)

Orale Morphin-Dosis (mg/24 h)	→ Transdermale Fentanyl-Freisetzung (Mikrogramm/h)
< 44	12
45-134	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1035-1124	300

Tabelle 3: Empfohlene Anfangsdosis von transdermalem Fentanyl, basierend auf der täglichen oralen Morphin-Dosis (für Patienten unter stabiler und gut verträglicher Opioidtherapie und die einer Opioid-Rotation bedürfen)

Orale Morphin-Dosis (mg/24 h)	Transdermale Fentanyl-Freisetzung (Mikrogramm/h)
< 60	12
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

Bei Kombination mehrerer transdermaler Pflaster kann eine Fentanylfreisetzungsrate von mehr als 100 Mikrogramm/h erreicht werden.

Die initiale Evaluierung der maximalen analgetischen Wirkung von Fentanyl sollte nicht durchgeführt werden, bevor das Pflaster 24 Stunden getragen wurde, da in den ersten 24 Stunden nach Applikation des Pflasters die Fentanyl-Serumkonzentrationen allmählich ansteigen.

In den ersten 12 Stunden nach dem Wechsel zu Fentanyl erhält der Patient noch sein bis dahin verabreichtes Analgetikum in der bisherigen Dosis; in den nächsten 12 Stunden wird dieses Analgetikum bedarfsorientiert verabreicht.

Dosistitration und Erhaltungstherapie

Das Pflaster sollte alle 72 Stunden ersetzt werden. Die Dosis sollte bis zum Erreichen der analgetischen Wirkung individuell titriert werden. Bei Patienten, bei denen die Wirkung im Zeitraum 48-72 Stunden nach der Applikation deutlich nachlässt, kann es notwendig sein, das Fentanyl-Pflaster schon nach 48 Stunden zu wechseln.

Pflaster mit einer Freisetzungsrate von 12 Mikrogramm/h eignen sich für die Dosistitration im unteren Dosierungsbereich. Wenn die schmerzstillende Wirkung am Ende der initialen Applikationsperiode ungenügend ist, kann die Dosis nach 3 Tagen erhöht werden, bis die erwünschte Wirkung für den jeweiligen Patienten erreicht ist. Eine zusätzliche Dosisanpassung sollte normalerweise in 12 Mikrogramm/Stunde- oder 25 Mikrogramm/Stunde-Schritten durchgeführt werden, wobei die zusätzlichen Erfordernisse zur Schmerzstillung und der Schmerzstatus des Patienten berücksichtigt werden sollten.

Für die Patienten können periodisch zusätzliche, schnell wirkende Analgetika erforderlich sein, um Durchbruchschmerzen zu verhindern. Zusätzliche oder alternative Methoden der Schmerzbekämpfung oder alternative Anwendung von Opioiden sollten in Betracht gezogen werden, wenn eine Fentanyl-Dosis von 300 Mikrogramm/Stunde überschritten wird.

Falls höhere Dosen als ein Morphinäquivalent von 500 mg benötigt werden, wird eine neuerliche Überprüfung der Opioid-Therapie empfohlen.

Entzugsserscheinungen wurden trotz geeigneter analgetischer Wirksamkeit beim Wechsel von einer Langzeitbehandlung mit Morphin zu transdermalem Fentanyl berichtet. Im Fall von Entzugsserscheinungen wird empfohlen, diese mit kurzwirksamem Morphin in niedrigen Dosen zu behandeln.

Umstellung oder Absetzen der Therapie

Wenn ein Absetzen des Pflasters notwendig ist, sollte jede Ersatztherapie mit anderen Opioiden schrittweise, beginnend mit einer niedrigen Dosierung und langsam ansteigenden Dosen durchgeführt werden, da die Fentanyl-Serumkonzentrationen nach Entfernen des Pflasters schrittweise abfallen. Es dauert mindestens 17 Stunden, bis die Fentanyl-Serumkonzentration um 50 % abgefallen ist. Als allgemeine Regel gilt, dass eine Schmerztherapie mit Opioiden ausschleichend beendet werden muss, um Entzugssymptome (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Angst und Muskelzittern) zu vermeiden. Die Tabellen 2 und 3 dürfen nicht für die Umstellung von transdermalem Fentanyl auf eine Morphin-Therapie verwendet werden.

Dauer der Anwendung

Ein Wechsel des Pflasters sollte nach 72 Stunden erfolgen. Falls im Einzelfall ein früherer Wechsel erforderlich ist, darf nicht eher als nach 48 Stunden gewechselt werden, da sonst mit einem Anstieg der mittleren Fentanylkonzentration gerechnet werden muss. Für jede Anwendung muss eine neue Hautstelle

gewählt werden. Jedes Hautareal sollte erst 7 Tage nach Entfernen des Pflasters erneut verwendet werden. Die analgetische Wirkung kann nach Entfernung des Pflasters für einige Zeit bestehen bleiben. Wenn sich nach Abziehen des transdermalen Pflasters Rückstände auf der Haut befinden, können diese mit reichlich Seife und Wasser entfernt werden. Alkohol oder andere Lösungsmittel dürfen zur Reinigung nicht verwendet werden, da diese – bedingt durch die Pflasterwirkung – die Haut penetrieren könnten.

Dosistitration und Erhaltungstherapie

Wenn die analgetische Wirkung von Lafene nicht ausreicht, muss zusätzlich Morphin oder ein anderes Opioid mit kurzer Wirkdauer verabreicht werden. In Abhängigkeit von dem zusätzlichen Analgetikabedarf und den Schmerzen des Kindes kann entschieden werden, mehrere Pflaster anzuwenden. Dosisanpassungen sollten in Schritten von 12 Mikrogramm/h erfolgen.

Anwendung bei älteren Patienten

Daten aus Studien zur intravenösen Anwendung von Fentanyl deuten darauf hin, dass ältere Patienten eine reduzierte Clearance und eine verlängerte Halbwertszeit aufweisen und möglicherweise empfindlicher auf den Wirkstoff reagieren als jüngere Patienten. Studien mit Fentanyl bei älteren Patienten zeigten, dass die Pharmakokinetik von Fentanyl nicht signifikant von der jüngerer Patienten abwich, obwohl die Serumkonzentrationen tendenziell höher lagen.

Ältere, kachektische oder geschwächte Patienten sollten sorgfältig auf Zeichen einer Fentanyl-Toxizität hin beobachtet und, wenn nötig, die Dosis reduziert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sollten sorgfältig beobachtet und, wenn nötig, die Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Pädiatrische Patienten

Im Allgemeinen sollte Fentanyl nur bei Opioid-toleranten pädiatrischen Patienten (im Alter von 2 bis 16 Jahren) angewendet werden, die bereits mindestens 30 mg orale Morphinäquivalente pro Tag erhalten. Zur Umstellung pädiatrischer Patienten von oralen oder parenteralen Opioiden auf Fentanyl, 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-Dosis¹

Orale 24-Stunden Morphin-Dosis (mg/Tag)	Fentanyl-Dosis (Mikrogramm/Stunde)
Für pädiatrische Patienten ²	Für pädiatrische Patienten
30-44	12
45-134	25

¹ In klinischen Studien wurden diese Dosisbereiche für die tägliche orale Morphindosis als Grundlage für die Umstellung auf Fentanyl transdermale Pflaster genommen.

² Die Umstellung auf eine Dosis von mehr als 25 Mikrogramm/h Fentanyl transdermales Pflaster ist bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten gleich.

Von Kindern, die mehr als 90 mg orales Morphin pro Tag erhalten, liegen bislang nur in begrenztem Umfang Informationen aus klinischen Studien vor. In pädiatrischen Studien wurde die erforderliche Dosis von Lafene konservativ berechnet: 30 mg bis 45 mg orales Morphin pro Tag oder die äquivalente Opioiddosis wurden durch 1 Fentanyl-Pflaster mit 12 Mikrogramm/h ersetzt. Dabei ist zu beachten, dass dieses Umrechnungsschema für Kinder nur für die Umstellung von oralem Morphin (bzw. dessen Äquivalent) auf Lafene gilt. Das Umrechnungsschema kann nicht für die Umstellung von Lafene auf andere Opioiden angewendet werden, da es dabei zu einer Überdosierung kommen könnte.

Die analgetische Wirkung der ersten Dosis von Lafene wird innerhalb der ersten 24 Stunden nicht optimal sein. Daher sollte der Patient innerhalb der ersten 12 Stunden nach dem Wechsel auf Fentanyl-haltige transdermale Pflaster die bisher angewendete Analgetikadosis erhalten. In den darauf folgenden 12 Stunden sollten diese Analgetika dem klinischen Bedarf entsprechend verabreicht werden. Da die maximalen Plasmakonzentrationen von Fentanyl nach 12 bis 24 Stunden auftreten, wird nach Beginn einer Fentanyl-Therapie oder nach einer Dosiserhöhung eine Überwachung des Patienten auf Nebenwirkungen (einschließlich Hypoventilation) für mindestens 48 Stunden empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Direkt nach der Entnahme aus der Verpackung und dem Entfernen der Abziehfolie wird das Pflaster auf ein unbehaartes Hautareal im Bereich des Oberkörpers (Brust, Rücken, Oberarm) aufgeklebt. Die Haare sollten mit einer Schere entfernt, nicht rasiert werden.

Vor dem Aufkleben sollte die Haut gründlich mit klarem Wasser (keine Reinigungsmittel) gereinigt und gut abgetrocknet werden. Das transdermale Pflaster wird dann mit leichtem Druck der flachen Hand über ca. 30 Sekunden aufgeklebt. Das Hautareal auf das das Pflaster aufgeklebt wird, sollte keine Mikroläsionen (z. B. durch Bestrahlung oder Rasur) oder Hautirritationen aufweisen.

Das transdermale Pflaster darf nicht zerschnitten werden, da keine Informationen über Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit derartig zerteilter Pflaster vorliegen.

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

Manchmal kann eine zusätzliche Fixierung des Pflasters erforderlich sein.

Die benötigte Applikationsfläche kann bei fortschreitender Dosiserhöhung einen Punkt erreichen, an dem eine weitere Steigerung nicht mehr möglich ist.

4.3 Gegenanzeigen

- Lafene ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Fentanyl oder einen der sonstigen Bestandteile des Pflasters.
- Akute oder postoperative Schmerzen, da eine Dosistitration bei kurzzeitiger Anwendung nicht möglich ist.
- Schwere Atemdepression.
- Schwere Beeinträchtigung des zentralen Nervensystems.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

PATIENTEN, BEI DENEN ES ZU SCHWERWIEGENDEN NEBENWIRKUNGEN GEKOMMEN IST, SOLLTEN MINDESTENS 24 STUNDEN NACH ENTFERNEN DES LAFENE-PFLASTERS ÜBERWACHT WERDEN, BIS DIE SERUMKONZENTRATION VON FENTANYL SCHRITTWEISE ABFÄLLT UND 17 (BEREICH 13 BIS 22) STUNDEN SPÄTER UM 50 % VERRINGERT IST.

Gleichzeitige Anwendung mit gemischten Agonisten/Antagonisten

Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin, Nalbuphin oder Pentazocin wird nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.5, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen)

Lafene sollte für Kinder unzugänglich aufbewahrt werden.

Patienten, bei denen schwerwiegende Nebenwirkungen beobachtet werden, sollten nach Entfernen des Pflasters wegen der Halbwertszeit von Fentanyl 24 Stunden lang überwacht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen könnte es vorteilhaft sein, die Behandlung mit schnell freisetzenen starken Opioiden (z. B. Morphin) zu beginnen und nach Feststellung der Wirkung und der optimalen Dosierung des starken Opioids, Fentanyl als transdermales Pflaster zu verordnen.

Lafene-Pflaster dürfen nicht zerschnitten werden. Ein Pflaster, das halbiert, zerschnitten oder anderweitig beschädigt ist, sollte nicht verwendet werden.

Durchbruchschmerzen

Studien haben gezeigt, dass fast alle Patienten, trotz Behandlung mit einem Fentanylpflaster, zusätzlich mit einem starken, schnell freisetzenden Arzneimittel behandelt werden müssen, um Durchbruchschmerzen zu hemmen.

Atemdepression

Wie mit allen potenten Opioiden kann bei einigen Patienten unter Lafene eine ausgeprägte Atemdepression auftreten. Daher müssen die Patienten auf solche Reaktionen hin beobachtet werden. Die Atemdepression kann auch nach Entfernen des Pflasters noch bestehen bleiben. Die Inzidenz einer Atemdepression wächst mit der Lafene-Dosis (siehe Abschnitt 4.9 unter „Atemdepression“). ZNS-aktive Arzneimittel können die Atemdepression verstärken (siehe Abschnitt 4.5). Fentanyl darf bei Patienten mit bestehender Atemdepression nur mit Vorsicht und in reduzierter Dosis angewendet werden.

Serotonin-Syndrom

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

Die Entwicklung eines möglicherweise lebensbedrohlichen Serotonin-Syndroms kann bei gleichzeitiger Verwendung von serotonergen Arzneimitteln wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRIs) und Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahme-Hemmern (SNRIs) und bei Arzneimitteln, die den Metabolismus von Serotonin beeinflussen (inklusive Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer) auch innerhalb der empfohlenen Dosierung auftreten.

Das Serotonin-Syndrom kann Veränderungen der psychischen Verfassung (z. B. Erregung, Halluzinationen, Koma), autonome Instabilität (z. B. Tachykardie, labiler Blutdruck, Hyperthermie), neuromuskuläre Abnormitäten (z. B. gesteigerte Reflexbereitschaft, fehlende Koordination, Rigidität und/oder gastrointestinale Symptome (z. B. Nausea, Erbrechen, Diarrhoe) einschließen.

Wenn ein Serotonin-Syndrom vermutet wird, sollte ein schnelles Absetzen von Lafene in Betracht gezogen werden.

Chronische Lungenerkrankungen

Bei Patienten mit chronisch obstruktiver oder anderen Lungenerkrankungen kann Lafene häufiger schwere Nebenwirkungen hervorrufen. Bei solchen Patienten können Opiode eine Atemdepression bewirken und den Atmungswiderstand erhöhen.

Abhängigkeit und Missbrauchspotenzial

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

Iatrogen ausgelöste Suchterscheinungen nach Opioidgabe sind selten.. Bei Patienten mit einer Vorgeschichte mit Abhängigkeit/Alkoholmissbrauch besteht mit einer Opioid-Therapie ein höheres Risiko für die Entwicklung von Abhängigkeit und Missbrauch. Patienten mit erhöhtem Risiko für Opioidmissbrauch können dennoch in passender Form mit Opioiden mit modifizierter Freisetzung behandelt werden; allerdings ist bei solchen Patienten eine entsprechende Überwachung auf Zeichen von fälschlicher Anwendung, Missbrauch oder Sucht/Abhängigkeit erforderlich. Fentanyl kann in ähnlicher Weise missbraucht werden wie andere Opioidagonisten. Missbrauch oder beabsichtigte fälschliche Anwendung von Lafene können zu Überdosierung und/oder Todesfällen führen.

Erhöhter intrakranieller Druck

Lafene sollte bei Patienten mit Vorsicht angewendet werden, die besonders anfällig für die intrakraniellen Auswirkungen einer CO₂-Retention sein können, wie Patienten mit Anzeichen von erhöhtem intrakraniellen Druck, eingeschränktem Bewusstsein oder Koma.

Lafene soll bei Patienten, bei denen ein Zerebraltumor festgestellt wurde, mit Vorsicht angewendet werden.

Herzerkrankungen

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

Opioide können, insbesondere bei hypovolämischen Patienten, Hypotonie verursachen. Eine bestehende symptomatische Hypotonie und/oder Hypovolämie sollte behandelt werden, bevor die Therapie mit transdermalen Fentanyl-Pflastern begonnen wird.

Eingeschränkte Leberfunktion

Da Fentanyl in der Leber zu inaktiven Metaboliten metabolisiert wird, kann eine eingeschränkte Leberfunktion seine Elimination verlangsamen. Wenn Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion Lafene erhalten, sollten sie sorgfältig auf Zeichen einer Fentanyl-Toxizität beobachtet und die Dosis von Lafene, wenn nötig, reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Weniger als 10 % Fentanyl werden unverändert über die Nieren ausgeschieden, und anders als beim Morphin werden keine bekannten 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 Lafene bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist eine engmaschige Überwachung auf Zeichen einer Fentanyl-Toxizität und ggf. eine Reduktion der Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Fieber/äußere Wärmeanwendung

Ein pharmakokinetisches Modell deutet darauf hin, dass sich bei einer Erhöhung der Hauttemperatur auf 40 °C die Serumkonzentration von Fentanyl um $\frac{1}{3}$ erhöhen kann. Daher sollten Patienten mit Fieber auf Opioid-Nebenwirkungen überwacht und die Dosis von Lafene bei Bedarf angepasst werden. Es besteht die Möglichkeit einer temperaturabhängigen Erhöhung der Freisetzung von Fentanyl aus dem Pflaster, was zu einer Überdosierung und Tod führen kann. Eine klinisch-pharmakologische Studie bei gesunden Erwachsenen hat gezeigt, dass sich bei Wärmeanwendung über dem Lafene-Pflaster die mittleren AUC-Werte von Fentanyl um 120 % und die mittleren C_{max} -Werte um 61 % erhöhen.

Alle Patienten sollten darauf hingewiesen werden, während Sie das Pflaster tragen, die Lafene-Applikationsstelle nicht direkten äußeren Wärmequellen wie z. B. Heizkissen, Wärmflaschen, Heizdecken, beheizten Wasserbetten, Wärme- oder Bräunungslampen, intensivem Sonnenbaden, langen heißen Bädern, Saunen oder heißen Whirlpools auszusetzen, da es temperaturbedingt zu einer erhöhten Freisetzung von Fentanyl aus dem Pflaster kommen kann.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren:

Die gleichzeitige Anwendung von Lafene mit Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) Inhibitoren (z.B. Ritonavir, Ketoconazol, Itraconazol, Troleandomycin, Clarithromycin, Nelfinavir, Nefazodon, Verapamil, Diltiazem und Amiodaron) kann zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Fentanyl führen und so möglicherweise die therapeutischen Wirkungen und die Nebenwirkungen verstärken oder verlängern und zu einer schwerwiegenden Atemdepression führen. In solchen Fällen ist eine spezielle Kontrolle und Überwachung des Patienten angezeigt. Die gleichzeitige Anwendung von transdermalen Fentanyl und CYP3A4-Inhibitoren wird daher nicht empfohlen, es sei denn der Patient wird engmaschig überwacht. Die Patienten, vor allem jene mit gleichzeitiger Anwendung von Lafene und CYP3A4-Inhibitoren, sind sorgfältig auf Zeichen einer Atemdepression zu überwachen und bei Bedarf sind entsprechende Dosisanpassungen vorzunehmen.

Anwendung bei älteren Patienten

Daten aus Studien zur intravenösen Anwendung von Fentanyl deuten darauf hin, dass ältere Patienten

eine reduzierte Clearance und eine verlängerte Halbwertszeit aufweisen. Zudem reagieren ältere Patienten möglicherweise empfindlicher auf den Wirkstoff als jüngere Patienten. Studien mit transdermalem Fentanyl Pflaster bei älteren Patienten zeigten jedoch, dass die Pharmakokinetik von Fentanyl nicht signifikant von der jüngerer Patienten abwich, obwohl die Serumkonzentrationen tendenziell höher lagen. Wenn ältere Patienten Lafene erhalten, sollten sie sorgfältig auf Zeichen einer Fentanyl-Toxizität hin beobachtet und, wenn nötig, die Dosierung reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

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

Patienten mit Myasthenia gravis

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

Stillzeit

Da Fentanyl in die Muttermilch übergeht, sollte während der Behandlung mit Lafene nicht gestillt werden (siehe auch Abschnitt 4.6).

Unbeabsichtigte Exposition durch Pflastertransfer

Eine unbeabsichtigte Übertragung eines Fentanyl-Pflasters auf die Haut eines Nicht-Pflaster-Trägers (insbesondere eines Kindes) beim Teilen eines Bettes oder bei engem körperlichen Kontakt mit einem Pflaster-Träger kann bei dem Nicht-Pflaster-Träger zu einer Opioid-Überdosis führen. Die Patienten sollen angewiesen werden, dass bei Auftreten eines versehentlichen Pflastertransfers, das versehentlich übertragene Pflaster umgehend von der Haut des Nicht-Pflaster-Trägers entfernt werden muss. (siehe Abschnitt 4.9)

Pädiatrische Patienten

Lafene sollte bei Opioid-naiven pädiatrischen Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Unabhängig von der verabreichten transdermalen Fentanyldosis besteht die Gefahr einer schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Hypoventilation (siehe Tabellen 1 und 4 in Abschnitt 4.2).

Lafene wurde bei Kindern unter 2 Jahren nicht untersucht und sollte daher nur bei Opioid-toleranten Kindern ab einem Alter von 2 Jahren angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Lafene darf nicht bei Kindern unter einem Alter von 2 Jahren angewendet werden.

Lassen Sie zum Schutz vor versehentlicher Einnahme von Kindern bei der Wahl der Applikationsstelle von Lafene Vorsicht walten (siehe Abschnitt 6.6) und kontrollieren Sie das Anhaften des Pflasters sorgfältig.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung anderer ZNS-dämpfender Substanzen einschließlich Opioiden, Sedativa, Hypnotika, Allgemein-Anästhetika, Phenothiazine, Tranquilizer, Muskelrelaxanzien, sedierende Antihistaminika und alkoholische Getränke) kann zusätzlich dämpfende Wirkungen hervorrufen: Hypoventilation, Hypotonie und erhebliche Sedierung, Koma oder Tod können auftreten. Daher erfordert die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel zusammen mit Lafene eine besondere Betreuung und Überwachung des Patienten.

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

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Ketoconazol, Itraconazol, Makrolidantibiotika) mit transdermal verabreichtem Fentanyl kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Fentanyl führen. Dies kann sowohl die therapeutische Wirkung als auch die Nebenwirkungen erhöhen bzw. verlängern, was zu schwerer Atemdepression führen kann. In solchen Fällen ist eine

intensive Betreuung und Überwachung des Patienten erforderlich. Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren und transdermalem Fentanyl wird ohne eine engmaschige Überwachung des Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4 Induktoren, z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, kann zu einem Abfall der Fentanyl-Plasmakonzentration und zu einem verminderten therapeutischen Effekt führen. Dies kann eine Dosisanpassung des transdermalen Fentanyl Pflasters erfordern. Nach Beendigung der Behandlung mit einem CYP3A4 Induktor lässt die Wirkung des Induktors allmählich nach und kann zu einem Anstieg der Fentanyl-Plasmakonzentration führen, der sowohl die therapeutischen als auch die unerwünschten Effekte verstärken bzw. verlängern und eine schwere Atemdepression verursachen kann. In diesem Fall sind besondere Vorsicht und sorgfältige Betreuung und Überwachung des Patienten erforderlich.

Monoaminoxidase-Hemmer (MAOH)

Bei Patienten, die gleichzeitig einen MAOH einnehmen müssen, wird Lafene nicht empfohlen. Es wurden schwere und nicht vorhersagbare Wechselwirkungen mit MAOHs berichtet, die eine Potenzierung der opioiden oder serotoninergen Effekte zur Folge hatten. Daher sollte Lafene frühestens 14 Tage nach Beendigung einer MAOH-Therapie angewendet werden.

Serotonerge Arzneimittel

Die gleichzeitige Verwendung von transdermalem Fentanyl mit serotonergen Arzneimitteln wie einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) oder einem Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI) oder einem Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer kann das Risiko eines Serotonin-Syndroms, eines möglicherweise lebensbedrohlichen Zustandes, erhöhen.

Gleichzeitige Anwendung mit gemischten Agonisten/Antagonisten

Eine gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin, Nalbuphin oder Pentazocin wird nicht empfohlen. Diese Substanzen weisen eine hohe Affinität zu Opioid-Rezeptoren mit relativ niedriger intrinsischer Aktivität auf. Daher antagonisieren sie teilweise die analgetische Wirkung von Fentanyl und können Entzugserscheinungen bei opioidabhängigen Patienten auslösen (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Zur Anwendung von Lafene bei Schwangeren liegen keine ausreichenden Daten vor. Tierexperimentelle Studien haben in einigen Fällen eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt, obwohl beobachtet wurde, dass Fentanyl als i.v.-Anästhetikum beim Menschen in der frühen Schwangerschaft die Plazenta passiert. Nach Langzeitbehandlung der Mutter mit Lafene während der Schwangerschaft kann es zu Entzugserscheinungen beim Neugeborenen kommen. Lafene sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es unbedingt erforderlich ist.

Die Anwendung von Lafene während der Geburt wird nicht empfohlen, da es nicht für die Behandlung von akuten oder postoperativen Schmerzen geeignet ist (siehe Abschnitt 4.4). Da Fentanyl zudem die Plazenta passiert, kann die Anwendung von Lafene während der Geburt zu einer Atemdepression beim Neugeborenen führen.

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

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

Lafene kann die geistigen und/oder körperlichen Fähigkeiten zur Bewältigung potenziell gefährlicher Tätigkeiten (wie z.B. das Führen eines Fahrzeugs oder das Bedienen von Maschinen) beeinträchtigen. Dies ist besonders zu Beginn einer Behandlung, bei jeder Dosisänderung sowie bei Kombination mit

Alkohol oder Antipsychotika zu erwarten. Patienten, die stabil auf eine bestimmte Dosis eingestellt sind, sind nicht zwangsläufig eingeschränkt. Deshalb sollten die Patienten Ihren Arzt fragen, ob die Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen zumutbar ist.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Lafene wurde bei 1854 Personen untersucht, die an 11 klinischen Studien (doppelblind - Lafene/Placebo oder aktive Kontrolle - und/oder offen - Lafene/keine Kontrolle oder aktive Kontrolle) mit Anwendung zur Kontrolle von chronischen tumorbedingten oder nicht-tumorbedingten Schmerzen teilnahmen. Diese Personen erhielten zumindest 1 Dosis von Lafene und lieferten Sicherheitsdaten. Beruhend auf den gepoolten Sicherheitsdaten aus diesen klinischen Studien waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (mit Angabe der Inzidenz in %): Nausea (35,7%), Erbrechen (23,2%), Obstipation (23,1%), Somnolenz (15,0%), Schwindel (13,1%) und Kopfschmerzen (11,8%).

Die mit der Anwendung von Lafene in diesen klinischen Prüfungen beschriebenen Nebenwirkungen, einschließlich der bereits oben genannten, sowie die nach der Markteinführung berichteten Nebenwirkungen werden nachstehend aufgeführt.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig: ($\geq 1/10$)

Häufig: ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich: ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten: ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten: ($< 1/10.000$)

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

Systemorganklasse	Nebenwirkungen					
	Häufigkeitskategorie					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit				Anaphylaktischer Schock, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie				
Psychiatrische Erkrankungen		Sedierung, Insomnie, Depression, Angstzustände, Verwirrtheit, Halluzinationen	Agitiertheit, Desorientierung, Euphorie			
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen	Tremor, Parästhesien	Hypästhesie, Krampfanfälle (einschließlich klonischer und Grand mal-Anfälle), Amnesie, Sprachstörungen			
Augenerkrankungen		Konjunktivitis		Miosis		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo				
Herzerkrankungen		Palpitationen, Tachykardie	Bradykardie, Zyanose	Arrhythmie		
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	Hypotonie	Vasodilatation		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe	Atemdepression, Atembeschwerden	Apnoe, Hypoventilation		Bradypnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Nausea, Erbrechen, Obstipation	Diarrhoe, trockener Mund, Bauchschmerzen, Oberbauchschmerzen, Dyspepsie	Ileus	Subileus	Schmerzhafte Flatulenz	

Systemorganklasse	Nebenwirkungen					
	Häufigkeitskategorie					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Schwitzen, Pruritus, Ausschlag, Erythem	Ekzem, allergische Dermatitis, Hauterkrankungen, Dermatitis, Kontaktdermatitis			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelkrämpfe	Muskelzucken			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnretention			Cystalgie, Oligurie	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Erektile Dysfunktion, sexuelle Dysfunktion			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verbreichungsort		Müdigkeit, periphere Ödeme, Asthenie, Unwohlsein, Kältegefühl	Reaktionen an der Applikationsstelle, grippeähnliche Erkrankung, Gefühl einer Veränderung der Körpertemperatur, Überempfindlichkeit an der Applikationsstelle, Arzneimittelentzugssyndrom, Pyrexie	Dermatitis an der Applikationsstelle, Ekzem an der Applikationsstelle		

Pädiatrische Population

Das Nebenwirkungsprofil bei mit Lafene behandelten Kindern und Jugendlichen war ähnlich jenem bei Erwachsenen. Es wurde für die pädiatrische Patientenpopulation kein Risiko festgestellt, das über das mit der Anwendung von Opioiden zur Schmerzlinderung in Verbindung mit schweren Erkrankungen erwarteten Risiko hinausging, und es gibt offensichtlich kein für die pädiatrische Patientenpopulation spezifisches Risiko in Verbindung mit der Anwendung von Lafene nach Anweisung bei Kindern ab einem Alter von 2 Jahren. Sehr häufig berichtete Nebenwirkungen in den klinischen Prüfungen bei Kindern waren Fieber, Erbrechen und Übelkeit.

Wie bei anderen Opioidanalgetika können sich bei wiederholter Anwendung von Lafene Toleranz, physische Abhängigkeit und psychische Abhängigkeit entwickeln (siehe Abschnitt 4.4).

Opioidentzugssymptome (wie Nausea, Erbrechen, Diarrhoe, Angstzustände und Frösteln) sind bei einigen Patienten nach Umstellung von Ihrem vorherigen Opioidanalgetikum auf Lafene oder bei plötzlichem Abbruch der Behandlung möglich (siehe Abschnitt 4.2). Von Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft eine Langzeitbehandlung mit Lafene erhielten, liegen sehr seltene Berichte über ein neonatales Entzugssyndrom vor (siehe Abschnitt 4.6).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

Die Symptome einer Fentanyl-Überdosierung sind eine Verlängerung seiner pharmakologischen Wirkungen, wobei Atemdepression die schwerste Erscheinung darstellt.

Behandlung

Das Management einer Atemdepression erfordert sofortige Gegenmaßnahmen, einschließlich Entfernen des Pflasters und eine physische oder verbale Stimulation des Patienten. Danach kann ein spezifischer Opioidantagonist, wie z. B. Naloxon verabreicht werden.

Eine Atemdepression aufgrund einer Überdosierung kann länger andauern als die Wirkung des Opioidantagonisten. Das Intervall zwischen den i.v.-Gaben des Antagonisten sollte sorgfältig gewählt werden, da nach Entfernen des Pflasters die Möglichkeit einer Re-Narkotisierung besteht. Eine wiederholte Gabe oder eine Dauerinfusion von Naloxon kann erforderlich sein.

Wenn die narkotische Wirkung nachlässt, können akute Schmerzen und die Freisetzung von Katecholaminen auftreten.

Wenn der klinische Zustand es erfordert, sollte ein Atemwegzugang angelegt und aufrecht erhalten werden, beispielsweise mit einem oropharyngealen oder einem endotrachealen Tubus. Wenn notwendig, sollte Sauerstoff verabreicht und die Atmung unterstützt oder kontrolliert werden. Eine adäquate Körpertemperatur und eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr sollten sichergestellt sein.

Wenn eine schwere oder anhaltende Hypotonie auftritt, sollte eine Hypovolämie in Betracht gezogen und mit einer geeigneten parenteralen Flüssigkeitstherapie behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Fentanyl ist ein Opioid-Analgetikum, das vor allem mit dem μ -Rezeptor interagiert. Die wichtigsten therapeutischen Effekte sind Analgesie und Sedierung. Die Serumkonzentrationen von Fentanyl, die bei Opioid-naiven Patienten zu einem minimalen analgetischen Effekt führen, schwanken zwischen 0,3-1,5 ng/ml; eine erhöhte Inzidenz von Nebenwirkungen ist bei Serumspiegeln über 2 ng/ml zu beobachten.

Die niedrigste wirksame Fentanylkonzentration und die Konzentration, die Nebenwirkungen verursacht, werden mit der Entwicklung einer zunehmenden Toleranz ansteigen. Die Tendenz einer Toleranzentwicklung ist individuell unterschiedlich.

Die Sicherheit von Lafene wurde in 3 open label Studien mit 293 pädiatrischen Patienten mit chronischen Schmerzen im Alter von 2-18 Jahren bewertet, davon waren 66 Kinder im Alter von 2-6 Jahren. In diesen Studien wurden 30-45 mg orales Morphin durch ein Lafene 12 Mikrogramm/h transdermales Pflaster ersetzt. Initialdosen von 25 Mikrogramm/h und höher wurden von 181 Patienten verwendet, die vorher tägliche Opioid-Dosen von mindestens 45 mg pro Dosis orales Morphin erhalten hatten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach dem Aufkleben des Lafene-Pflasters wird Fentanyl über einen Zeitraum von 72 Stunden kontinuierlich durch die Haut resorbiert. Aufgrund der Polymer-Matrix und der Diffusion des Fentanyls durch die Hautschichten bleibt die Freisetzungsrate relativ konstant.

Resorption

Nach der ersten Verabreichung von Lafene steigen die Serumkonzentrationen von Fentanyl allmählich an und erreichen im Allgemeinen zwischen 12 und 24 Stunden ein gleich bleibendes Niveau, und bleiben über den Rest des 72-stündigen Anwendungszeitraums relativ konstant. Die Fentanyl-Serumkonzentrationen, die erreicht werden, sind abhängig von der Größe des Transdermalpflasters. Bei der zweiten 72-stündigen Anwendung wird eine Steady-State-Serumkonzentration erreicht und bleibt während weiterer Anwendungen mit einem Pflaster der gleichen Größe erhalten.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Fentanyl beträgt 84 %.

Biotransformation

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

Elimination

Nach Absetzen der Behandlung mit Lafene nehmen die Fentanyl-Serumkonzentrationen allmählich ab – ungefähr um 50 % in 13-22 Stunden bei Erwachsenen bzw. in 22-25 Stunden bei Kindern. Aufgrund der kontinuierlichen Resorption von Fentanyl über die Haut fällt die Serumkonzentration langsamer als nach intravenöser Infusion.

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

Pharmakokinetik in besonderen Patientengruppen

Im Vergleich zu 11-16 Jahren alten Kindern, die wahrscheinlich die gleiche Clearance besitzen wie Erwachsene, scheint unter Berücksichtigung des Körpergewichts die Clearance (l/h/kg) bei Kindern im Alter von 2-5 Jahren um 82 % und bei Kindern im Alter von 6-10 Jahren um 25 % erhöht zu sein. Diese Ergebnisse wurden bei der Dosisfindung für pädiatrische Patienten berücksichtigt.

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 Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Tierexperimentelle Studien zeigten eine verminderte Fertilität und eine erhöhte Mortalität bei Rattenfoeten. Teratogene Effekte wurden jedoch nicht nachgewiesen. Langzeitstudien zur Karzinogenität wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile



Schutzfolie
Poly(ethylenterephthalat)folie mit Fluorkohlenstoff-Freisetzungsbeschichtung

Trägerfolie
Pigmentierter Poly(ethylenterephthalat)/Ethylvinylacetat-Copolymerfilm

Wirkstoffhaltige Klebeschicht
Silikonklebstoff (Dimeticon, Silikatharz)
Dimeticon

Kontrollmembran
Ethylvinylacetat-Copolymerfilm

Hautklebeschicht
Silikonklebstoff (Dimeticon, Silikatharz)
Dimeticon

Trennfolie
Poly(ethylenterephthalat)folie mit Fluorkohlenstoff-Freisetzungsbeschichtung

Drucktinte
Rote Tinte

6.2 Inkompatibilitäten

Um eine Beeinträchtigung der Haftfähigkeit des Pflasters zu vermeiden, sollte die Hautfläche, auf die das Pflaster geklebt wird, nicht mit Cremes, Ölen, Lotionen oder Puder behandelt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.
Im Originalbeutel aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jedes transdermale Pflaster wird zwischen zwei Bögen eines Beutelmaterials aus Verbundfolie verpackt, die Aluminiumfolie als primäre Schutzschicht sowie eine Schicht eines Ionomerharzes, das an die Aluminiumschicht anschließt, enthält, und direkten Kontakt zum Produkt hat. Die zwei Bögen des Beutelmaterials aus Verbundfolie sind an den Kanten versiegelt, so dass das Pflaster in einem kindergesicherten Beutel verpackt ist.

Packungsgrößen:

Packung mit 3 einzeln versiegelten transdermalen Pflastern
 Packung mit 4 einzeln versiegelten transdermalen Pflastern
 Packung mit 5 einzeln versiegelten transdermalen Pflastern
 Packung mit 8 einzeln versiegelten transdermalen Pflastern
 Packung mit 9 einzeln versiegelten transdermalen Pflastern
 Packung mit 10 einzeln versiegelten transdermalen Pflastern
 Packung mit 16 einzeln versiegelten transdermalen Pflastern
 Packung mit 19 einzeln versiegelten transdermalen Pflastern
 Packung mit 20 einzeln versiegelten transdermalen Pflastern

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Größere Mengen an Fentanyl verbleiben auch nach der Anwendung im transdermalen Pflaster. Zur Entsorgung soll das benutzte Pflaster mit den Klebeflächen aneinandergeklebt werden und in die Apotheke gebracht werden. Nicht benutzte Pflaster sind in die (Krankenhaus) Apotheke zurückzubringen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Corporation Austria, Ges.m.b.H., Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Lafene 12 Mikrogramm/h transdermales Pflaster: 1-31160
Lafene 25 Mikrogramm/h transdermales Pflaster: 1-30081
Lafene 50 Mikrogramm/h transdermales Pflaster: 1-30082
Lafene 75 Mikrogramm/h transdermales Pflaster: 1-30083
Lafene 100 Mikrogramm/h transdermales Pflaster: 1-30084

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Lafene 12 Mikrogramm/h transdermales Pflaster: 08. März 2012/17. Juli 2014
Lafene 25 Mikrogramm/h transdermales Pflaster: 24. Februar 2011/17. Juli 2014
Lafene 50 Mikrogramm/h transdermales Pflaster: 24. Februar 2011/17. Juli 2014
Lafene 75 Mikrogramm/h transdermales Pflaster: 24. Februar 2011/17. Juli 2014
Lafene 100 Mikrogramm/h transdermales Pflaster: 24. Februar 2011/17. Juli 2014

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2014

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Suchtgift, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig

VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

Lafene ist in Österreich in Packungsgrößen mit 5 transdermalen Pflastern erhältlich.