1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fentanyl Mylan 12 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
Fentanyl Mylan 25 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
Fentanyl Mylan 50 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
Fentanyl Mylan 75 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
Fentanyl Mylan 100 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Fentanyl Mylan 12 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
Jedes transdermale Pflaster mit 5,25 cm^2 Absorptionsfläche enthält 2,1 mg Fentanyl und setzt 12,5 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde frei (die Stärke ist mit 12 Mikrogramm/Stunde beschrieben, aber die Freisetzungsrate des Pflasters beträgt 12,5 Mikrogramm/Stunde)

Fentanyl Mylan 25 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
Jedes transdermale Pflaster mit 10,5 cm^2 Absorptionsfläche enthält 4,2 mg Fentanyl und setzt 25 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde frei.

Fentanyl Mylan 50 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
Jedes transdermale Pflaster mit 21,0 cm^2 Absorptionsfläche enthält 8,4 mg Fentanyl und setzt 50 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde frei.

Fentanyl Mylan 75 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
Jedes transdermale Pflaster mit 31,5 cm^2 Absorptionsfläche enthält 12,6 mg Fentanyl und setzt 75 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde frei.

Fentanyl Mylan 100 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
Jedes transdermale Pflaster mit 42,0 cm^2 Absorptionsfläche enthält 16,8 mg Fentanyl und setzt 100 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde frei.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Pflaster

Transparentes, rechteckiges Pflaster mit weißem Aufdruck auf einer abziehbaren Folie.

Fentanyl Mylan 12 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
Folgende Angaben sind auf jedes Pflaster gedruckt: Fentanyl 12 µg/h.

Fentanyl Mylan 25 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
Folgende Angaben sind auf jedes Pflaster gedruckt: Fentanyl 25 µg/h.

Fentanyl Mylan 50 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
Folgende Angaben sind auf jedes Pflaster gedruckt: Fentanyl 50 µg/h.

Fentanyl Mylan 75 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
Folgende Angaben sind auf jedes Pflaster gedruckt: Fentanyl 75 µg/h.

Fentanyl Mylan 100 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
Folgende Angaben sind auf jedes Pflaster gedruckt: Fentanyl 100 µg/h.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene
Fentanyl Mylan wird angewendet zur Behandlung starker chronischer Schmerzen, die eine kontinuierliche Langzeitanwendung von Opioiden erfordern.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die Dosis von Fentanyl Mylan sollte individuell auf den Patienten angepasst und in regelmäßigen Abständen während der Anwendung überprüft werden. Die niedrigste wirksame Dosis sollte angewendet werden. Die Pflaster sind so gestaltet, dass sie ca. 12, 25, 50, 75 und 100 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde in den Blutkreislauf freisetzen, das entspricht ca. 0,3, 0,6, 1,2, 1,8 bzw. 2,4 mg pro Tag.

Wahl der Initialdosis
Bei der Dosisfindung von Fentanyl Mylan muss berücksichtigt werden, welches Opioid-Analgetikum bisher angewendet wurde. Es

wird empfohlen, Fentanyl Mylan bei Patienten anzuwenden, die Opioide bereits zuvor vertragen haben. Weitere Faktoren, die berücksichtigt werden müssen, sind der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten, einschließlich Körpergröße, Alter und Ausmaß der körperlichen Entkräftung sowie die Opioidtoleranz.

Erwachsene

Opioid-tolerante Patienten
Zur Umstellung Opioid-toleranter Patienten von oralen oder parenteralen Opioiden auf Fentanyl Mylan siehe Tabellen zur äquianalgetischen Wirkstärke-Umrechnung. 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 Mylan, je nach Ansprechen des Patienten und Bedarf an zusätzlichen Analgetika, zu erzielen.

Opioid-naive Patienten
Im Allgemeinen wird die transdermale Anwendung bei Opioid-naiven Patienten nicht empfohlen. Alternative Arten der Anwendung (oral, parenteral) sind in Betracht zu ziehen. Um Überdosierung zu vermeiden wird empfohlen, dass Opioid-naive Patienten niedrige Dosen von kurz wirkenden Analgetika (z. B. Morphin, Hydromorphon, Oxycodon, Tramadol und Codein) erhalten, die titriert werden, bis eine äquianalgetische Dosierung entsprechend Fentanyl Mylan mit einer Freisetzungsrate von 12 Mikrogramm/h oder 25 Mikrogramm/h erreicht ist. Dann können die Patienten auf Fentanyl Mylan umgestellt werden.

Wenn die Ersteinstellung mit oralen Opioiden als nicht möglich erachtet wird und Fentanyl Mylan als einzig geeignete Behandlungsmöglichkeit für Opioid-naive Patienten betrachtet wird, sollte nur die niedrigste Initialdosis (d. h. 12 Mikrogramm/h) in Betracht gezogen werden. In diesen Fällen muss der Patient engmaschig überwacht werden. Die Möglichkeit einer schweren oder lebensbedrohlichen Hypoventilation ist auch dann gegeben, wenn Fentanyl Mylan in der niedrigsten Dosis als Initialtherapie bei Opioid-naiven Patienten angewendet wird (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9).

Umrechnung auf eine äquianalgetische Wirkstärke
Bei Patienten, die derzeit Opioid-Analgetika anwenden, sollte die Initialdosis von Fentanyl Mylan basierend auf der Tagesdosis des zuvor angewendeten Opioids wie folgt berechnet werden:

1. Die 24-Stunden-Dosis (mg/Tag) des derzeit angewendeten Opioids ist zu ermitteln.
2. Diese Menge ist mit den Multiplikatoren in Tabelle 1 in die äquianalgetische orale 24–Stunden-Morphin-Dosis für die entsprechende Art der Anwendung umzurechnen.
3. Die Fentanyl Mylan-Dosis entsprechend der äquianalgetischen 24-Stunden-Morphin-Dosis ist unter Verwendung von Tabelle 2 oder 3 zur Umrechnung der Dosierung wie folgt zu ermitteln:
   a. Tabelle 2 für erwachsene Patienten, die einer Opioid-Rotation bedürfen oder klinisch weniger stabil sind (Umstellungsverhältnis von oralem Morphin zu transdermalem Fentanyl entspricht ca. 150:1).
   b. Tabelle 3 für erwachsene Patienten unter stabiler und gut verträglicher Opioid-Therapie (Umstellungsverhältnis von oralem Morphin zu transdermalem Fentanyl entspricht ca. 100:1).

Tabelle 1: Umrechnungstabelle - Multiplikatoren zur Umrechnung der Tagesdosis von vorherigen Opioiden in die äquianalgetische orale 24-Stunden-Morphin-Dosis (mg/Tag vorheriges Opioid x Faktor = äquianalgetische orale 24-Stunden-Morphin-Dosis)

Vorheriges Opioid	Art der Anwendung	Multiplikator
Morphin	oral	1[a]
	parenteral	3
Buprenorphin	sublingual	75
	parenteral	100
Codein	oral	0,15
	parenteral	0,23[b]
Diamorphin	oral	0,5
	parenteral	6[b]
Fentanyl	oral	-
	parenteral	300
Hydromorphon	oral	4
	parenteral	20[b]
Ketobemidon	oral	1
	parenteral	3
Levorphanol	oral	7,5
	parenteral	15[b]
Methadon	oral	1,5
	parenteral	3[b]
Oxycodon	oral	1,5
	parenteral	3
Oxymorphon	rektal	3
	parenteral	30[b]

Pethidin	oral	-
	parenteral	0,4[b]
Tapentadol	oral	0,4
	parenteral	-
Tramadol	oral	0,25
	parenteral	0,3

[a] Die orale/i.m. Wirkstärke für Morphin basiert auf klinischer Erfahrung bei Patienten mit chronischem Schmerz.
[b] Basiert auf Einzeldosis-Studien in denen eine i.m. Dosis von jedem gelisteten Wirkstoff mit Morphin verglichen wurde, um die relative Wirkstärke festzulegen. Die empfohlenen oralen Dosen sind bei Umstellung von parenteral auf oral anzuwenden.

Referenzen: nach 1) Foley KM. The treatment of cancer pain. NEJM 1985; 313 (2): 84-95 and 2) McPherson ML. Introduction to opioid conversion calculations. In: Demystifying Opioid Conversion Calculations: A Guide for Effective Dosing. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2010:1-15.

Tabelle 2: Empfohlene Initialdosis von Fentanyl Mylan basierend auf der täglichen oralen Morphin-Dosis (für Patienten, die einer Opioid-Rotation bedürfen oder klinisch weniger stabil sind: Umstellungsverhältnis von oralem Morphin zu transdermalem Fentanyl entspricht ca. 150:1)[1]

Orale 24-Stunden-Morphin-Dosis (mg/Tag)	Fentanyl Mylan-Dosis (Mikrogramm/Stunde)
<90	12
90-134	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
945-1 034	275
1 035-1 124	300

[1] In klinischen Studien wurden diese Dosierungsbereiche der täglichen oralen Morphin-Dosis als Grundlage für die Umrechnung in Fentanyl Mylan verwendet.

Tabelle 3: Empfohlene Initialdosis von Fentanyl Mylan, basierend auf der täglichen oralen Morphin-Dosis (für Patienten unter stabiler und gut verträglicher Opioid-Therapie: Umstellungsverhältnis von oralem Morphin zu transdermalem Fentanyl entspricht ca. 100:1)

Orale 24-Stunden-Morphin-Dosis (mg/Tag)	Fentanyl Mylan-Dosis (Mikrogramm/Stunde)
≤44	12
45-89	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

Die initiale Beurteilung des maximalen analgetischen Effektes von Fentanyl Mylan kann erst nach 24-stündiger Anwendung des Pflasters durchgeführt werden. Diese Verzögerung ergibt sich aus dem allmählichen Anstieg der Fentanyl-Konzentration im Serum innerhalb von 24 Stunden nach Erstapplikation des Pflasters.

Die vorangegangene analgetische Therapie sollte ab dem Zeitpunkt der ersten Applikation des Pflasters allmählich ausgeschlichen werden, bis die analgetische Wirksamkeit von Fentanyl Mylan erreicht ist.

Dosistitration und Erhaltungstherapie
Das Fentanyl Mylan-Pflaster sollte alle 72 Stunden ersetzt werden.

Die Dosis soll bis zum Erreichen der Balance zwischen der analgetischen Wirkung und Verträglichkeit individuell auf Basis des durchschnittlichen Tagesbedarfs von zusätzlichen Analgetika titriert werden. Die Dosisanpassung sollte normalerweise in Titrationsschritten von 12 Mikrogramm/h oder 25 Mikrogramm/h erfolgen, wobei der zusätzliche Analgetikabedarf (45/90 mg/Tag orales Morphin ≈ Fentanyl Mylan 12/25 Mikrogramm/h) und der Schmerzstatus des Patienten zu berücksichtigen sind. Nach Dosissteigerung kann es bis zu 6 Tagen dauern bis die volle analgetische Wirkung für den Patienten erreicht ist. Daher sollte der Patient nach einer Dosissteigerung das höher dosierte Pflaster über zwei 72-Stunden-Anwendungen tragen, bevor eine weitere Dosissteigerung erfolgt.

Für Dosen über 100 Mikrogramm/Stunde kann mehr als ein Fentanyl Mylan-Pflaster angewendet werden. Zur Behandlung von Schmerzdurchbrüchen benötigen die Patienten möglicherweise periodisch zusätzliche, kurz wirkende Analgetika. Manche Patienten benötigen möglicherweise zusätzliche oder alternative Methoden der Opioid-Anwendung, wenn die Fentanyl Mylan-Dosis 300 Mikrogramm/Stunde überschreitet.

Falls die analgetische Wirkung während der initialen Applikationsphase ungenügend ist, kann das Fentanyl Mylan-Pflaster nach 48 Stunden durch ein Pflaster derselben Dosis ersetzt oder die Dosierung nach 72 Stunden erhöht werden. Falls das Pflaster früher als nach 72 Stunden ersetzt werden muss (z. B. weil das Pflaster sich ablöst), ist ein Pflaster derselben Stärke an einer anderen Hautstelle aufzukleben. Dies kann eine Erhöhung der Fentanyl-Serumkonzentration zur Folge haben (siehe Abschnitt 5.2) und der Patient muss engmaschig überwacht werden.

Behandlungsdauer und -ziele
Vor Beginn der Behandlung mit Fentanyl Mylan Pflaster 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).

Absetzen von Fentanyl Mylan
Falls ein Absetzen von Fentanyl Mylan erforderlich ist, sollte die Ersatztherapie mit anderen Opioiden niedrig dosiert begonnen und dann mit schrittweise ansteigender Dosis durchgeführt werden, weil nach Entfernen von Fentanyl Mylan die Fentanyl-Konzentration allmählich abfällt. Es kann 20 Stunden oder länger dauern bis die Fentanyl-Serumkonzentration um 50 % abnimmt. Im Allgemeinen muss eine Schmerztherapie mit Opioiden ausschleichend beendet werden, um Entzugssymptome zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.8).

Bei einigen Patienten sind nach Umstellung oder Dosisanpassung Opioid-Entzugssymptome möglich.

Die Tabellen 1, 2 und 3 dürfen nur für die Umstellung von anderen Opioiden auf Fentanyl Mylan und nicht von Fentanyl Mylan auf eine andere Therapie verwendet werden, um eine zu hoch angesetzte neue analgetische Dosis und eine mögliche Überdosierung zu vermeiden.

Besondere Patientengruppen
Ältere Patienten
Ältere Patienten sollten sorgfältig beobachtet und die Dosis soll basierend auf dem Zustand des Patienten individuell angepasst werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Bei Opioid-naiven älteren Patienten sollte eine Behandlung nur erwogen werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt. In diesen Fällen sollte nur Fentanyl Mylan 12 Mikrogramm/Stunde für die initiale Behandlung in Betracht gezogen werden.

Nieren- und Leberfunktionsstörung:
Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung sollten sorgfältig beobachtet und die Dosis sollte basierend auf dem Zustand des Patienten individuell angepasst werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Bei Opioid-naiven Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung sollte eine Behandlung nur erwogen werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt. In diesen Fällen sollte nur Fentanyl Mylan 12 Mikrogramm/Stunde für die initiale Behandlung in Betracht gezogen werden.

Kinder und Jugendliche
Jugendliche ab 16 Jahren
Siehe Dosierung für Erwachsene.

Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche bis 16 Jahre
Opioid-toleranten pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 16 Jahren sollte nur dann Fentanyl Mylan verordnet werden, wenn diese zuvor mit mindestens 30 mg oralem Morphin-Äquivalent pro Tag behandelt worden sind. Zur Umstellung pädiatrischer Patienten von oralen oder parenteralen Opioiden auf Fentanyl Mylan siehe Umrechnung auf eine äquianalgetische Wirkstärke (Tabelle 1) und empfohlene Fentanyl Mylan-Dosis basierend auf der täglichen oralen Morphin-Dosis (Tabelle 4).

Tabelle 4: Empfohlene Fentanyl Mylan-Dosis bei pädiatrischen Patienten[1] basierend auf der täglichen oralen Morphin-Dosis[2]

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

[1] Die Umstellung auf Fentanyl Mylan in höheren Dosierungen als 25 Mikrogramm/h ist für erwachsene und pädiatrische Patienten gleich (siehe Tabelle 2).
[2] In klinischen Studien wurden diese Dosierungsbereiche der täglichen oralen Morphin-Dosis als Grundlage für die Umrechnung in Fentanyl Mylan verwendet.

In zwei pädiatrischen Studien wurde die benötigte Wirkstoffstärke des transdermalen Pflasters konservativ berechnet: 30 mg bis 44 mg orales Morphin pro Tag oder die äquivalente Opioid-Dosis wurde durch ein Fentanyl 12 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster ersetzt. Dabei ist zu beachten, dass diese Umrechnungsempfehlung für Kinder nur für die Umstellung von oral angewendetem Morphin (oder seinem Äquivalent) auf Fentanyl-Pflaster gilt. Bei der Umstellung von Fentanyl-Pflaster auf andere Opioide kann diese Umrechnungsempfehlung zu Überdosierungen führen und darf daher nicht angewendet werden.

Die analgetische Wirkung der ersten Dosis Fentanyl-Pflaster ist in den ersten 24 Stunden nicht optimal. Der Patient sollte daher in den ersten 12 Stunden nach der Umstellung auf Fentanyl Mylan die gewohnte Dosis der vorher angewendeten Analgetika erhalten. In den darauffolgenden 12 Stunden sollten diese Analgetika dem klinischen Bedarf angepasst werden.

Es wird empfohlen, den Patienten nach Beginn der Therapie mit Fentanyl Mylan oder nach jeder Auftitrierung der Dosis mindestens 48 Stunden auf unerwünschte Ereignisse, einschließlich möglicher Hypoventilation, zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Fentanyl Mylan darf bei Kindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit nicht erwiesen sind.

Dosistitration und Erhaltungstherapie bei Kindern:
Das Fentanyl Mylan Pflaster sollte alle 72 Stunden gewechselt werden. Die Dosis sollte bis zum Erreichen der Balance zwischen analgetischer Wirkung und Verträglichkeit individuell titriert werden. Die Dosis darf nicht früher als nach 72 Stunden erhöht werden. Sollte die analgetische Wirkung von Fentanyl Mylan nicht ausreichen, sollte zusätzlich Morphin oder ein anderes kurzwirksames Opioid angewendet werden. Je nach Bedarf an zusätzlichen Analgetika und den Schmerzen des Kindes kann eine Dosiserhöhung erwogen werden. Dosisanpassungen sollten in Schritten von 12 Mikrogramm/h erfolgen.

Art der Anwendung
Fentanyl Mylan ist zur transdermalen Anwendung.
Fentanyl Mylan sollte auf ein nicht-bestrahltes glattes Hautareal ohne Irritationen im Bereich des Oberkörpers oder Oberarms geklebt werden.

Bei kleinen Kindern ist der obere Teil des Rückens die bevorzugte Stelle, um die Möglichkeit zu minimieren, dass das Pflaster vom Kind entfernt werden kann.

Vor dem Aufkleben sollte das Haar an der Applikationsstelle (eine unbehaarte Stelle ist vorzuziehen) abgeschnitten (nicht rasiert) werden. Wenn die Applikationsstelle von Fentanyl Mylan vor dem Aufkleben des Pflasters gereinigt werden muss, sollte dies mit klarem Wasser erfolgen. Seifen, Öle, Lotionen oder andere Mittel, die die Haut reizen oder ihre Eigenschaften verändern könnten, dürfen nicht verwendet werden. Die Haut muss vor dem Aufkleben des Pflasters vollkommen trocken sein. Die Pflaster sind vor der Anwendung zu prüfen. Zerschnittene, zerteilte oder in irgendeiner Form beschädigte Pflaster dürfen nicht verwendet werden.

Fentanyl Mylan sollte sofort nach der Entnahme aus der versiegelten Verpackung aufgeklebt werden.

Zur Entnahme von Fentanyl Mylan aus der Schutzhülle sollte neben dem versiegelten Rand des Beutels ein kleiner Schnitt durchgeführt und dann der Beutel vorsichtig mit der Hand geöffnet werden. Ziehen Sie beide Seiten des geöffneten Beutels so auseinander, dass er an drei Seiten offen ist und entnehmen Sie das Pflaster.

Vermeiden Sie es die Klebeseite des Pflasters zu berühren. Nach dem Entfernen der beiden Schutzabdeckungen sollte das Pflaster fest mit der flachen Hand ca. 30 Sekunden lang angedrückt werden. Dabei sollte das Pflaster überall Kontakt zur Haut haben, vor allem an den Rändern. Danach die Hände mit klarem Wasser waschen.

Fentanyl Mylan kann 72 Stunden lang ununterbrochen getragen werden. Nach Entfernen des Pflasters ist für ein neues Pflaster eine andere Hautstelle zu wählen. Es sollten mehrere Tage vergehen bevor ein neues Pflaster auf dieselbe Hautstelle geklebt wird.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Akute oder postoperative Schmerzzustände, da eine Dosistitration bei kurzzeitiger Anwendung nicht möglich ist und weil dies zu einer schweren oder lebensbedrohlichen Hypoventilation führen kann.
- schwere Atemdepression

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten, bei denen schwere Nebenwirkungen aufgetreten sind, sollten nach Entfernen von Fentanyl Mylan für mindestens 24 Stunden oder je nach klinischer Symptomatik auch länger überwacht werden, weil die Fentanyl-Serumkonzentration allmählich abfällt und innerhalb von 20 bis 27 Stunden um ca. 50 % abnimmt.

Patienten und ihre Pflegepersonen müssen darauf hingewiesen werden, dass Fentanyl Mylan einen Wirkstoff in einer Konzentration enthält, die tödlich sein kann, insbesondere für ein Kind. Daher müssen alle Pflaster vor und nach Gebrauch für Kinder unzugänglich aufbewahrt werden.

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

Opioid-naive und nicht Opioid-tolerante Zustände
Bei Anwendung von Fentanyl Mylan bei Opioid-naiven Patienten als initiale Opioid-Therapie, besonders bei Patienten mit nicht Tumor-bedingten Schmerzen, wurde in sehr seltenen Fällen eine signifikante Atemdepression und/oder Tod beobachtet. Grundsätzlich ist die Möglichkeit einer schweren oder lebensbedrohlichen Hypoventilation auch dann gegeben, wenn Fentanyl Mylan in der niedrigsten Dosis als Initialtherapie bei Opioid-naiven Patienten angewendet wird, besonders bei älteren Patienten oder Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen. Die Tendenz eine Toleranz zu entwickeln, variiert individuell sehr stark. Es wird empfohlen, Fentanyl Mylan nur bei Patienten anzuwenden, deren Opioid-Toleranz bzw. –verträglichkeit nachgewiesen ist (siehe Abschnitt 4.2).

Atemdepression
Bei einigen Patienten kann es zu einer signifikanten Atemdepression durch Fentanyl Mylan kommen; daher müssen die Patienten auf solche Reaktionen hin beobachtet werden. Die Atemdepression kann auch nach Entfernen des Fentanyl Mylan Pflasters noch bestehen bleiben. Die Wahrscheinlichkeit dieser Nebenwirkung steigt mit zunehmender Dosis (siehe Abschnitt 4.9).

Opioide können schlafbezogene Atmungsstörungen wie zentrale Schlafapnoe (ZSA) und schlafbezogene Hypoxie verursachen. Die Anwendung von Opioiden erhöht das ZSA-Risiko in Abhängigkeit von der Dosis. Bei Patienten mit ZSA sollte eine Reduzierung der Gesamtopioiddosis in Betracht gezogen werden.

Risiko bei gleichzeitiger Anwendung von Zentralnervensystem (ZNS)-Depressiva, einschließlich Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel, Alkohol und ZNS-depressiven Betäubungsmitteln
Die gleichzeitige Anwendung von Fentanyl Mylan mit ZNS-Depressiva, einschließlich Alkohol und ZNS-depressiven Betäubungsmitteln, können die unerwünschten Wirkungen von Fentanyl Mylan verstärken; die gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Wenn die gleichzeitige Anwendung von Fentanyl Mylan und ZNS-Depressiva medizinisch notwendig ist, soll die niedrigste wirksame Dosis für die minimale Anwendungsdauer für beide Arzneimittel verschrieben und die Patienten engmaschig auf Anzeichen einer Atemdepression und Sedierung überwacht werden.

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Chronische Lungenerkrankung
Fentanyl Mylan kann bei Patienten mit chronisch obstruktiver oder anderen Lungenerkrankungen schwerere Nebenwirkungen hervorrufen. Bei solchen Patienten können Opioide den Atemantrieb reduzieren und den Atemwegswiderstand erhöhen.

Mögliche Folgen einer Langzeitanwendung und Toleranz
Bei allen Patienten können sich bei wiederholter Anwendung/Gabe von Opioiden Toleranzen gegenüber der analgetischen Wirkung, eine Hyperalgesie sowie, physische und psychische Abhängigkeit entwickeln, wohingegen für einige Nebenwirkungen wie opioidinduzierte Obstipation eine unvollständige Toleranz entwickelt wird. Insbesondere bei Patienten mit chronischen, nicht krebsbedingten Schmerzen wurde berichtet, dass sie langfristig keine sinnvolle Verbesserung der Schmerzintensität durch eine kontinuierliche Opioidbehandlung erfahren könnten. Während der Behandlung sollte es einen häufigen Kontakt zwischen Arzt und Patient geben, um die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung zu beurteilen (siehe Abschnitt 4.2). Wenn entschieden wird, dass kein Nutzen durch eine Fortsetzung besteht, sollte eine schrittweise Abwärtstitration durchgeführt werden, um Entzugssymptomen entgegenzuwirken.
Fentanyl Mylan darf bei einem körperlich von Opioiden abhängigen Patienten nicht abrupt abgesetzt werden. Ein Arzneimittelentzugssyndrom kann bei abruptem Absetzen der Therapie oder einer Dosisreduktion auftreten.
Es gab Berichte, dass ein rasches Absetzen von Fentanyl Mylan bei Patienten, die körperlich von Opioiden abhängig sind, zu schwerwiegenden Entzugserscheinungen und unkontrollierten Schmerzen geführt hat (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.8). Benötigt ein Patient keine Therapie mehr, ist es ratsam, die Dosis schrittweise zu verringern, um Entzugssymptome zu minimieren. Das Ausschleichen einer hohen Dosis kann Wochen bis Monate dauern.
Das Opioidentzugssyndrom ist durch einige oder alle der folgenden Symptome gekennzeichnet: Unruhe, Tränenfluss, Rhinorrhoe, Gähnen, Schwitzen, Schüttelfrost, Myalgie, Mydriasis und Palpitationen. Es können auch andere Symptome auftreten, darunter Reizbarkeit, Erregung, Angst, Hyperkinesie, Tremor, Schwäche, Schlaflosigkeit, Anorexie, Bauchkrämpfe, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, erhöhter Blutdruck, erhöhte Atem- oder Herzfrequenz.

Abhängigkeit und Missbrauchspotenzial
Die wiederholte Anwendung von Fentanyl Mylan kann zu einer Störung durch Opioidkonsum (Opioid Use Disorder, OUD) führen. Eine höhere Dosis und eine längere Behandlung mit Opioiden können das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln. Fentanyl kann in einer ähnlichen Art und Weise missbraucht werden wie andere Opioid-Agonisten. Missbrauch oder vorsätzlich falsche Anwendung von Fentanyl Mylan kann zu einer Überdosierung und/oder zum Tod führen. Das Risiko, eine OUD zu entwickeln, ist erhöht bei Patienten mit einer individuellen oder familiären Anamnese (Eltern oder Geschwister) von Drogenmiss-

brauchsstörungen (einschließlich einer Störung durch Alkoholmissbrauch), bei aktuellem Tabakkonsum oder bei Patienten mit anderen psychischen Gesundheitsstörungen in der individuellen Anamnese (z. B. schwere depressive Episode, Angst und Persönlichkeitsstörungen).
Vor Beginn einer Behandlung mit Fentanyl Mylan 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.
Patienten mit erhöhtem Risiko zum Missbrauch von Opioiden können dennoch mit Opioid-Formulierungen mit modifizierter Wirkstofffreisetzung behandelt werden. Jedoch ist es bei diesen Patienten erforderlich, auf Anzeichen von falschem Gebrauch, Missbrauch oder Sucht zu achten.
Patienten, die mit Opioidarzneimitteln behandelt werden, sollen auf Anzeichen einer OUD überwacht werden, wie z. B. Drogensuchverhalten (z. B. zu frühes Anfragen nach Folgerezepten), insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Risiko. Dazu gehört auch die Überprüfung begleitend angewendeter Opioide und psychoaktiver Arzneimittel (wie Benzodiazepine). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer OUD sollte Rücksprache mit einem Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden. Wenn ein Absetzen von Opioiden erfolgen soll (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Zustände des zentralen Nervensystems, einschließlich erhöhten intrakranialen Drucks
Fentanyl Mylan soll bei Patienten, die besonders anfällig für intrakraniale Effekte der CO2-Retention sind, wie diejenigen mit Anzeichen von erhöhtem intrakranialen Druck, Bewusstseinsstörungen oder Koma mit Vorsicht angewendet werden. Fentanyl Mylan soll bei Patienten mit Hirntumoren mit Vorsicht angewendet werden.

Herzerkrankungen
Fentanyl kann eine Bradykardie verursachen und sollte daher bei Patienten mit bradykarden Rhythmusstörungen mit Vorsicht angewendet werden.

Hypotonie
Opioide können eine Hypotonie auslösen, besonders bei Patienten mit einer akuten Hypovolämie. Die zugrundeliegende symptomatische Hypotonie und/oder Hypovolämie sollte vor Beginn einer Behandlung mit einem transdermalen Fentanyl-Pflaster behandelt werden.

Leberfunktionsstörung
Da Fentanyl in der Leber zu inaktiven Metaboliten metabolisiert wird, kann eine Leberfunktionsstörung seine Ausscheidung verzögern. Wenn Patienten mit Leberfunktionsstörung Fentanyl Mylan erhalten, sollten diese sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität beobachtet und die Dosis wenn nötig reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung
Obwohl eine Nierenfunktionsstörung keine klinisch relevante Auswirkung auf die Fentanyl-Elimination erwarten lässt, ist Vorsicht geboten, weil die Pharmakokinetik von Fentanyl bei dieser Patientenpopulation nicht untersucht wurde (siehe Abschnitt 5.2). Wenn Patienten mit Nierenfunktionsstörung Fentanyl Mylan erhalten, sollten diese sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität beobachtet und die Dosis wenn nötig reduziert werden. Zusätzliche Einschränkungen gelten bei Opioid-naiven Patienten mit Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.2).

Fieber/äußere Wärmeanwendung
Die Fentanyl-Konzentrationen können ansteigen, wenn sich die Hauttemperatur erhöht (siehe Abschnitt 5.2). Daher müssen Patienten mit Fieber genau auf Opioid-Nebenwirkungen beobachtet und die Dosis von Fentanyl Mylan wenn nötig angepasst werden. Möglicherweise gibt es einen temperaturabhängigen Anstieg der Freisetzung von Fentanyl aus dem System, der zu Überdosierung und zum Tod führen kann.
Alle Patienten sind darauf hinzuweisen, dass die Applikationsstelle von Fentanyl Mylan keinen direkten äußeren Wärmeeinflüssen ausgesetzt werden darf. Dazu gehören u. a. Heizkissen, Heizdecken, beheizte Wasserbetten, Wärme- oder Bräunungslampen, Sonnenbäder, Wärmeflaschen, ausgedehnte heiße Bäder, Saunagänge und heiße Whirlpool-Bäder.

Serotonin-Syndrom
Vorsicht ist geboten, wenn Fentanyl zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, die die serotonergen Neurotransmittersysteme beeinflussen.

Die Entstehung eines potentiell lebensbedrohlichen Serotonin-Syndroms kann mit der gleichzeitigen Anwendung von serotonergen Arzneimitteln, wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) sowie mit Arzneimitteln, welche den Metabolismus von Serotonin beeinträchtigen (einschließlich Monoaminooxidasehemmern [MAO-Hemmer]), auftreten. Dies kann im Rahmen der empfohlenen Dosierung auftreten (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln
CYP3A4-Inhibitoren
Die gleichzeitige Anwendung von Fentanyl Mylan und Cytochrom-P450-(CYP) 3A4-Inhibitoren kann zu einem Anstieg der Fentanyl-

Plasmakonzentrationen mit Verstärkung oder Verlängerung der therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen führen und eine schwere Atemdepression verursachen. Daher wird die gleichzeitige Anwendung transdermaler Fentanyl-Pflaster und CYP3A4-Inhibitoren nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko von Nebenwirkungen. Im Allgemeinen sollte ein Patient 2 Tage mit dem Aufkleben des ersten Fentanyl Mylan-Pflasters warten, nachdem er einen CYP3A4-Inhibitor abgesetzt hat. Die Dauer der Inhibition variiert jedoch und für einige CYP3A4-Inhibitoren mit langer Eliminationshalbwertszeit, wie Amiodaron oder für zeitabhängige Inhibitoren, wie Erythromycin, Idelalisib, Nicardipin und Ritonavir, muss dieser Zeitraum ggf. länger sein. Daher muss vor dem Aufkleben des ersten Fentanyl Mylan-Pflasters die Produktinformation des CYP3A4-Inhibitors bezüglich der Halbwertszeit des Wirkstoffs und Dauer der inhibitorischen Wirkung herangezogen werden. Ein mit Fentanyl Mylan behandelter Patient sollte mindestens 1 Woche nach Entfernen des letzten Pflasters warten, bevor er eine Behandlung mit einem CYP3A4-Inhibitor beginnt. Wenn die gleichzeitige Anwendung von Fentanyl Mylan und CYP3A4-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, ist eine engmaschige Überwachung bezüglich der Anzeichen oder Symptome einer Verstärkung oder Verlängerung der therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen von Fentanyl (insbesondere der Atemdepression) erforderlich; die Fentanyl Mylan-Dosis muss reduziert oder die Behandlung unterbrochen werden, wenn dies als notwendig erachtet wird (siehe Abschnitt 4.5).

Versehentliche Exposition durch Pflasterübertragung
Die versehentliche Übertragung eines Fentanyl-Pflasters auf die Haut einer anderen Person (insbesondere eines Kindes), während der gemeinsamen Nutzung eines Bettes oder engen körperlichen Kontakts mit einem Pflasterträger, kann zu einer Opioid-Überdosis für die andere Person führen, die normalerweise kein Fentanyl-Pflaster trägt. Patienten müssen angewiesen werden, dass ein versehentlich übertragenes Pflaster sofort von der Haut der anderen Person entfernt werden muss, die normalerweise kein Fentanyl-Pflaster trägt (siehe Abschnitt 4.9).

Anwendung bei älteren Patienten
Daten aus Studien mit intravenös angewendetem Fentanyl lassen darauf schließen, dass die renale Clearance älterer Patienten möglicherweise vermindert, die Halbwertszeit verlängert ist und sie empfindlicher auf die Substanz reagieren als jüngere Patienten. Wenn ältere Patienten Fentanyl Mylan erhalten, sollten diese sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität beobachtet und die Dosis wenn nötig reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Gastrointestinaltrakt
Opioide erhöhen den Tonus und vermindern die propulsiven Kontraktionen der glatten Muskulatur des Gastrointestinaltrakts. Die daraus resultierende verlängerte gastrointestinale Passagezeit kann für den Obstipationseffekt von Fentanyl verantwortlich sein. Die Patienten sollen über Maßnahmen zur Verhinderung der Obstipation aufgeklärt und die prophylaktische Anwendung von Laxanzien in Betracht gezogen werden. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit chronischer Obstipation angebracht. Bei bestehendem paralytischen Ileus oder Verdacht darauf muss die Behandlung mit Fentanyl Mylan abgebrochen werden.

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

Gleichzeitige Anwendung mit gemischten Opioid-Agonisten/Antagonisten
Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin, Nalbuphin oder Pentazocin wird nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche
Fentanyl Mylan darf bei Opioid-naiven pädiatrischen Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Es besteht die Möglichkeit für eine schwere oder lebensbedrohliche Hypoventilation, unabhängig von der Dosierung des transdermalen Fentanyl Mylan-Pflasters.

Fentanyl Mylan wurde bei Kindern unter 2 Jahren nicht untersucht. Fentanyl Mylan darf nur bei Opioid-toleranten Kindern ab 2 Jahren angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Um ein versehentliches Verschlucken des Pflasters durch Kinder zu verhindern, ist Vorsicht bei der Auswahl der Applikationsstelle von Fentanyl Mylan geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 6.6). Das Haften des Pflasters soll engmaschig überprüft werden.

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

Opioid-induzierte Hyperalgesie
Die Opioid-induzierte Hyperalgesie (OIH) ist eine paradoxe Reaktion auf ein Opioid, bei der es trotz stabiler oder erhöhter Opioidexposition zu einer Zunahme der Schmerzwahrnehmung kommt. Sie unterscheidet sich von der Toleranz, bei der höhere Opioiddosen erforderlich sind, um die gleiche schmerzstillende Wirkung zu erzielen oder wiederkehrende Schmerzen zu behandeln. Eine OIH kann sich als verstärkte Schmerzausprägung, verstärkte generalisiertere Schmerzen (d. h. weniger fokal) oder Schmerzen durch gewöhnliche (d. h. nicht schmerzhafte) Stimuli (Allodynie) ohne Anzeichen einer Krankheitsprogression äußern. Bei Verdacht auf eine OIH sollte die Opioiddosis reduziert oder, falls möglich, ausgeschlichen werden.

Endokrine Effekte
Opioide wie Fentanyl können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse oder die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse beeinflussen, insbesondere bei langfristiger Anwendung. Mögliche Veränderungen sind ein erhöhter Prolaktinspiegel und ein erniedrigter Cortisol- und Testosteronspiegel. Diese hormonellen Veränderungen können klinische Anzeichen und Symptome hervorrufen. Bei Verdacht auf endokrine Effekte wie Hyperprolaktinämie oder Nebenniereninsuffizienz werden entsprechende Blutuntersuchungen empfohlen und es sollte eine Beendigung der Behandlung mit Fentanyl Mylan erwogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Zentralwirkende Arzneimittel/Zentralnervensystem (ZNS)-Depressiva, einschließlich Alkohol und ZNS-depressive Betäubungsmittel
Bei gleichzeitiger Anwendung von Fentanyl Mylan und anderen ZNS-Depressiva (einschließlich Benzodiazepinen und anderen Sedativa/Hypnotika, Opioiden, Allgemeinanästhetika, Phenothiazinen, Tranquilizern, sedierenden Antihistaminika, Alkohol und ZNS-depressiven Betäubungsmitteln), Muskelrelaxanzien und Gabapentinoide (Gabapentin und Pregabalin) kann eine disproportionale Steigerung der ZNS-dämpfenden Wirkungen hervorgerufen werden, zum Beispiel Atemdepression, Hypotonie, tiefe Sedierung, Koma oder Tod. Die gleichzeitige Verordnung von ZNS-Depressiva und Fentanyl Mylan sollte denjenigen Patienten vorbehalten bleiben, bei denen keine anderen Behandlungsoptionen möglich sind. Daher erfordert die gleichzeitige Anwendung einer dieser Substanzen mit Fentanyl Mylan besondere Vorsicht und eine besonders sorgfältige Behandlung und Überwachung des Patienten. Die Dosis und Dauer einer gleichzeitigen Anwendung sollte begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer)
Die Anwendung von Fentanyl bei Patienten, die gleichzeitig MAO-Hemmer einnehmen, wird nicht empfohlen. Über schwere und nicht vorhersehbare Interaktionen mit MAO-Hemmern, einschließlich einer Potenzierung der Opioidwirkungen oder der serotonergen Effekte wurde berichtet. Daher sollte Fentanyl Mylan nicht innerhalb von 14 Tagen nach Beendigung einer Behandlung mit MAO-Hemmern angewendet werden.

Serotonerge Arzneimittel
Die gleichzeitige Anwendung von Fentanyl mit einem serotonergen Wirkstoff, wie z. B. einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), einem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) oder einem Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer) kann das Risiko eines Serotonin-Syndroms, eines potentiell lebensbedrohlichen Zustands, erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung ist Vorsicht geboten. Der Patient ist sorgfältig zu überwachen, insbesondere während des Behandlungsbeginns und bei einer Dosisanpassung. (siehe Abschnitt 4.4).

Gleichzeitige Anwendung mit gemischten Opioid-Agonisten/Antagonisten
Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin, Nalbuphin oder Pentazocin wird nicht empfohlen. Diese haben eine hohe Affinität zu Opioid-Rezeptoren und eine relativ geringe intrinsische Aktivität. Sie antagonisieren deshalb teilweise den analgetischen Effekt von Fentanyl und können Entzugssymptome bei opioidabhängigen Patienten verursachen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)-Inhibitoren
Fentanyl, eine Substanz mit hoher Clearance, wird schnell und extensiv hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert.
Die gleichzeitige Anwendung von FENTANYL und Cytochrom-P450-(CYP) 3A4-Inhibitoren kann zu einem Anstieg der Fentanyl-Plasmakonzentrationen führen, der sowohl die therapeutischen als auch die unerwünschten Wirkungen verstärken bzw. verlängern und zu einer schweren Atemdepression führen kann. Es wird erwartet, dass das Ausmaß der Interaktion mit starken CYP3A4-Inhibitoren größer ist als mit schwachen oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren.
Nach gleichzeitiger Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren und transdermalem Fentanyl wurden Fälle von schwerer Atemdepression berichtet, einschließlich eines Falls mit letalem Ausgang nach gleichzeitiger Anwendung mit einem moderaten CYP3A4-Inhibitoren. Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren und FENTANYL wird nicht empfohlen, es sei denn, der Patient wird engmaschig überwacht (siehe Abschnitt 4.4). Beispiele für Wirkstoffe, die die Fentanylkonzentration erhöhen können, sind: Amiodaron, Cimetidin, Clarithromycin, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Ritonavir, Verapamil und Voriconazol (diese Auflistung ist nicht vollständig). Nach gleichzeitiger Anwendung von schwachen, moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren mit kurzwirksamem intravenös angewendetem Fentanyl betrug der Abfall der Fentanyl-Clearance im Allgemeinen ≤ 25 %; zusammen mit Ritonavir (einem starken CYP3A4-Inhibitor) betrug der Abfall der Fentanyl-Clearance jedoch 67 %. Das Ausmaß der Wechselwirkungen von CYP3A4-Inhibitoren mit langwirksamem transdermal angewendetem Fentanyl ist nicht bekannt, könnte aber größer als bei einer kurzzeitigen intravenösen Anwendung sein.

Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)-Induktoren
Die gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Induktoren kann zu einem Abfall der Fentanyl-Plasmakonzentrationen und zu einer Verminderung der therapeutischen Wirkung führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von FENTANYL mit CYP3A4-Induktoren ist Vorsicht geboten. Es kann eine Dosiserhöhung von FENTANYL oder ein Wechsel zu einem anderen Analgetikum notwendig sein. Eine Reduktion der Fentanyldosis und eine sorgfältige Überwachung sind erforderlich, wenn ein Absetzen eines gleichzeitig angewendeten CYP3A4-Induktors zu erwarten ist.
Die Wirkung des Induktors nimmt allmählich ab und kann zu einem Anstieg der Fentanyl-Plasmakonzentrationen führen, der sowohl die therapeutischen als auch die unerwünschten Wirkungen verstärken oder verlängern und eine schwere Atemdepression verursachen kann. Bis zum Erreichen von stabilen Arzneimittelwirkungen ist eine sorgfältige Überwachung erforderlich. Beispiele für Wirkstoffe, die die Fentanyl-Plasmakonzentration verringern können, sind: Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin und Rifampicin (diese Auflistung ist nicht vollständig).

Kinder und Jugendliche
Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Fentanyl bei Schwangeren liegen keine ausreichenden Daten vor. Tierexperimentelle Studien haben teilweise Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt, obwohl intravenös als Anästhetikum angewendetes Fentanyl die Plazentaschranke in der Schwangerschaft passiert. Es wurde über Entzugserscheinungen beim Neugeborenen berichtet, wenn transdermales Fentanyl während der Schwangerschaft längerfristig angewandt wurde. Fentanyl Mylan darf währhrend der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist unbedingt erforderlich.

Die Anwendung während der Geburt wird nicht empfohlen, weil Fentanyl Mylan nicht zur Behandlung von akuten oder post-operativen Schmerzen angewendet werden darf (siehe Abschnitt 4.3). Weil Fentanyl die Plazenta passiert, könnte darüber hinaus die Anwendung von Fentanyl Mylan während der Geburt in einer Atemdepression beim Neugeborenen resultieren.

Stillzeit

Fentanyl geht in die Muttermilch über und kann Sedierung/Atemdepression beim Säugling hervorrufen. Daher soll während der Behandlung mit Fentanyl Mylan und nach dem Entfernen des Pflasters für mindestens 72 Stunden nicht gestillt werden.

Fertilität

Es gibt keine klinischen Daten zur Wirkung von Fentanyl auf die Fertilität. Einige Untersuchungen an Ratten ergaben sowohl eine verminderte Fertilität als auch eine erhöhte Embryomortalität bei maternalen toxischen Dosen (siehe Abschnitt 5.3).

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

Fentanyl Mylan kann die mentalen und/oder physischen Fähigkeiten zur Ausführung von potentiell gefährlichen Tätigkeiten, wie der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder dem Bedienen von Maschinen, beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von transdermalem Fentanyl wurde bei 1565 erwachsenen und 289 pädiatrischen Studienteilnehmern in 11 klinischen Studien (1 doppelblind, placebokontrolliert; 7 offen, mit aktiver Kontrollgruppe; 3 offen, ohne Kontrollgruppe) für die Behandlung chronischer tumorbedingter oder nicht-tumorbedingter Schmerzen untersucht. Die Studienteilnehmer erhielten mindestens eine Dosis Fentanyl Mylan und lieferten sicherheitsrelevante Daten.

Auf Grundlage der gepoolten sicherheitsrelevanten Daten aus den klinischen Studien waren die am häufigsten (d. h. ≥ 10 % Inzidenz) berichteten Nebenwirkungen (mit einer Inzidenz in %): Übelkeit (35,7%), Erbrechen (23,2 %), Obstipation (23,1 %), Somnolenz (15,0 %), Schwindel (13,1 %) und Kopfschmerzen (11,8 %).

Die in klinischen Studien mit transdermalem Fentanyl berichteten Nebenwirkungen, einschließlich der oben angeführten Nebenwirkungen und der Erfahrung nach Markteinführung sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die Nebenwirkungen werden nach Systemorganklasse und in jeder Häufigkeitskategorie nach absteigendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 5: Nebenwirkungen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten

Systemorganklasse	Häufigkeitskategorie				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit			anaphylaktischer Schock, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion
Endokrine Erkrankungen					Androgenmangel
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitlosigkeit			
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit, Depression, Angstzustände, Verwirrtheitszustand, Halluzinationen	Agitiertheit, Desorientierung, Euphorie		Delirium Arzneimittelabhängigkeit**
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen	Tremor, Parästhesie	Hypästhesie, Krampfanfälle (einschließlich klonischer und Grand-Mal-Anfälle), Amnesie, verminderter Bewusst-		

			seinsgrad, Bewusstlosigkeit		
Augenerkrankungen			verschwommenes Sehen	Miosis	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo			
Herzerkrankungen		Palpitationen, Tachykardie	Bradykardie, Zyanose		
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	Hypotonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe	Atemdepression, Atemnot	Apnoe, Hypoventilation	Bradypnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Obstipation	Diarrhöe, Mundtrockenheit, abdominale Schmerzen, Oberbauchschmerzen, Dyspepsie	Ileus, Dysphagie	Subileus	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hyperhidrose, Pruritus, Hautausschlag, Erythem	Ekzem, allergische Dermatitis, Hauterkrankung, Dermatitis, Kontaktdermatitis		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelkrämpfe	Muskelzucken		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnverhalt			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			erektile Dysfunktion, sexuelle Dysfunktion		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Erschöpfung, periphere Ödeme, Asthenie, Unpässlichkeit, Kältegefühl	Reaktion an der Applikationsstelle, grippeähnliche Erkrankung, Gefühl von Körpertemperaturschwankungen, Überempfindlichkeit an der Applikationsstelle, Entzugserscheinungen, Pyrexie*	Dermatitis an der Applikationsstelle, Ekzem an der Applikationsstelle	Arzneimitteltoleranz***

* die angegebene Häufigkeit (gelegentlich) basiert auf Inzidenz-Analysen, die nur erwachsene und pädiatrische Studienteilnehmer mit nicht-tumorbedingten Schmerzen einschloss.
** Die wiederholte Anwendung von Fentanyl Mylan 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).
*** Bei wiederholter Anwendung kann sich eine Gewöhnung (Toleranz) einstellen.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit von transdermalem Fentanyl wurde bei 289 pädiatrischen Studienteilnehmern (< 18 Jahren) in 3 klinischen Studien für die Behandlung chronischer tumorbedingter oder nicht-tumorbedingter Schmerzen untersucht. Die Studienteilnehmer erhielten mindestens eine Dosis transdermales Fentanyl und lieferten sicherheitsrelevante Daten (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Kindern und Jugendlichen entsprach das Sicherheitsprofil von transdermalem Fentanyl dem der Erwachsenen. Außer den bei der Anwendung von Opioiden zur Behandlung von Schmerzen bei schweren Erkrankungen zu erwartenden Risiken, wurden bei Kindern und Jugendlichen keine weiteren Risiken identifiziert. Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch scheint die Anwendung von transdermalem Fentanyl bei Kindern ab einem Alter von 2 Jahren nicht mit spezifischen Risiken verbunden zu sein.

Auf Grundlage der gepoolten sicherheitsrelevanten Daten aus den 3 klinischen Studien mit pädiatrischen Studienteilnehmern waren die am häufigsten (d.h. ≥ 10 % Inzidenz) berichteten Nebenwirkungen (mit einer Inzidenz in %): Erbrechen (33,9 %), Übelkeit (23,5 %), Kopfschmerzen (16,3%), Obstipation (13,5 %), Diarrhö (12,8 %) und Pruritus (12,8 %).

Opioid-Entzugssymptome
Bei Umstellung von anderen Opioiden auf Fentanyl Mylan oder bei abruptem Abbruch der Therapie kann es bei einigen Patienten zu Entzugserscheinungen, wie z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Angstzuständen und Zittern, kommen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Entzugserscheinungen bei Neugeborenen
Sehr selten wurde berichtet, dass es durch längerfristige Anwendung von Fentanyl während der Schwangerschaft zu Entzugserscheinungen beim Neugeborenen gekommen ist (siehe Abschnitt 4.6).

Serotonin-Syndrom
Nach gleichzeitiger Anwendung von Fentanyl mit stark serotonergen Arzneimitteln wurden Fälle von Serotonin-Syndrom berichtet (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

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: https://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen
Eine Überdosierung von Fentanyl zeigt sich in einer Verstärkung seiner pharmakologischen Wirkungen, wobei die Atemdepression dabei der schwerste Effekt ist. Im Zusammenhang mit einer Fentanylüberdosierung wurde auch eine toxische Leukenzephalopathie beobachtet.

Behandlung
Zu den unmittelbar erforderlichen Gegenmaßnahmen bei einer Atemdepression gehören das unverzügliche Entfernen des Fentanyl Mylan Pflasters und die Ansprache oder körperliche Stimulierung des Patienten. Danach kann ein spezifischer Opioid-Antagonist wie Naloxon verabreicht werden. Die Atemdepression nach einer Überdosierung kann länger anhalten als die Wirkung des Antagonisten. Das Intervall zwischen den intravenösen Gaben des Antagonisten sollte vorsichtig gewählt werden, da es nach Entfernen des Pflasters zu einer Re-Narkotisierung kommen kann. Eine wiederholte Gabe oder eine kontinuierliche Naloxon-Infusion kann erforderlich werden. Die Aufhebung der narkotischen Wirkung kann zu plötzlich einsetzenden Schmerzen und Katecholaminfreisetzung führen.

Wenn es die klinische Situation erfordert, muss eine Sicherung der Atemwege eingeleitet und erhalten werden, gegebenenfalls mit einem Oropharyngeal- oder Endotrachealtubus, mit Sauerstoffzufuhr und assistierter oder kontrollierter Beatmung, je nach Erfordernis. Auf normale Körpertemperatur und angemessene Flüssigkeitsgabe ist zu achten.

Ursache einer schweren oder andauernden Hypotonie kann eine Hypovolämie sein. Sie wird mit bedarfsorientierter parenteraler Volumengabe behandelt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus
Fentanyl ist ein Opioid-Analgetikum, das vor allem mit dem μ-Opioidrezeptor interagiert. Die wichtigsten therapeutischen Effekte sind Analgesie und Sedierung.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit von transdermalem Fentanyl für die Behandlung chronischer Schmerzen wurde bei 289 pädiatrischen Studienteilnehmern im Alter von 2 bis einschließlich 17 Jahren in 3 offenen klinischen Studien untersucht. Achtzig Kinder waren im Alter von 2 bis einschließlich 6 Jahren. Bei 110 von den 289 Studienteilnehmern in diesen 3 Studien wurde die Behandlung mit transdermalem Fentanyl mit einer Dosierung von 12 Mikrogramm/h initiiert. Von diesen 110 Studienteilnehmern haben 23 (20,9 %) zuvor <30 mg orales Morphin-Äquivalent pro Tag erhalten, 66 (60,0 %) haben 30 bis 44 mg orales Morphin-Äquivalent pro Tag und 12 (10,9 %) haben mindestens 45 mg orales Morphin-Äquivalent pro Tag erhalten (keine verfügbaren Daten für 9 [8,2 %] Studienteilnehmer). Bei den übrigen 179 Studienteilnehmern war die Initialdosis 25 Mikrogramm/h und höher, wobei bei 174 (97,2 %) die Opioiddosierung bei mindestens 45 mg oralem Morphin-Äquivalent pro Tag lag. Von den restlichen 5 Studienteilnehmern mit einer Initialdosis von mindestens 25 Mikrogramm/h, deren vorherige Opioiddosierung bei <45 mg oralem Morphin-Äquivalent pro Tag lag, hat 1 (0,6 %) zuvor <30 mg orales Morphin-Äquivalent pro Tag und haben 4 (2,2 %) 30 bis 44 mg orales Morphin-Äquivalent pro Tag erhalten (siehe Abschnitt 4.8).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach Applikation von Fentanyl Mylan wird Fentanyl über einen Zeitraum von 72 Stunden kontinuierlich systemisch abgegeben. Nach Aufkleben von Fentanyl Mylan resorbiert die Haut unter dem Pflaster Fentanyl und es entsteht ein Fentanyldepot in den obe-

ren Hautschichten. Danach wird Fentanyl für den Blutkreislauf verfügbar. Bedingt durch die freisetzende Polymer-Matrix und die Diffusion von Fentanyl durch die Hautschichten ist die Freisetzungsrate relativ konstant. Der bestehende Konzentrationsgradient zwischen der Matrix und der niedrigeren Konzentration in der Haut bewirkt die Wirkstofffreisetzung. Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit von Fentanyl beträgt nach Aufkleben des transdermalen Pflasters 92 %.

Nach initialer Fentanyl Mylan Applikation steigen die Fentanyl-Serumkonzentrationen allmählich an, stabilisieren sich im Allgemeinen im Zeitraum zwischen 12 und 24 Stunden und bleiben dann relativ konstant für den gesamten Rest der 72-Stunden Periode. Am Ende der zweiten 72-Stunden Applikation ist eine *Steady-state*-Serumkonzentration erreicht und diese wird bei nachfolgendem Gebrauch von Pflastern der gleichen Größe aufrechterhalten. Bedingt durch Akkumulation sind die Werte von AUC und C_{max} bei einem Dosierungsintervall im *Steady-state* ca. 40 % höher als nach einer Einzelanwendung. Die von den Patienten erreichten und aufrechterhaltenen *Steady-state*-Serumkonzentrationen hängen von der individuellen Spannbreite der Hautpermeabilität und Fentanyl-Clearance ab. Es wurde eine große inter-individuelle Spannweite der Plasmakonzentrationen beobachtet.

Ein pharmakokinetisches Modell weist darauf hin, dass Fentanyl-Serumkonzentrationen bis 14 % ansteigen können (Bereich 0-26 %), wenn ein neues Pflaster nach 24 Stunden anstatt der empfohlenen 72-Stunden-Applikation aufgeklebt wird.

Eine Erhöhung der Hauttemperatur kann die Resorption von transdermalem Fentanyl verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Eine Erhöhung der Hauttemperatur durch die Anwendung eines Heizkissens auf niedriger Stufe über dem Fentanyl Mylan-Pflaster während der ersten 10 Stunden einer Einzelanwendung erhöhte den mittleren Fentanyl-AUC-Wert um das 2,2-Fache und die mittlere Konzentration am Ende der Hitzeanwendung um 61 %.

Verteilung

Fentanyl wird schnell in verschiedene Gewebe und Organe verteilt, wie das hohe Verteilungsvolumen zeigt (3 bis 10 l/kg nach intravenöser Anwendung bei Patienten). Fentanyl akkumuliert in Skelettmuskeln und Fettgewebe und wird langsam ins Blut abgegeben.

In einer Studie mit Tumorpatienten, die mit transdermalem Fentanyl behandelt wurden, betrug die Plasmaproteinbindung im Durchschnitt 95 % (Bereich 77-100 %). Fentanyl passiert leicht die Blut-Hirn-Schranke. Es passiert ebenfalls die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über.

Biotransformation

Fentanyl ist ein Wirkstoff mit hoher Clearance und wird schnell und extensiv hauptsächlich über CYP3A4 in der Leber metabolisiert. Der Hauptmetabolit Norfentanyl und andere Metabolite sind inaktiv. Die Haut scheint transdermal freigesetztes Fentanyl nicht zu metabolisieren. Dies wurde in einem humanen Keratinozyten-Zell-Assay und in klinischen Studien festgestellt, in denen 92 % der vom Pflaster abgegebenen Dosis als unverändertes Fentanyl im systemischen Blutkreislauf nachgewiesen wurde.

Elimination

Nach einer 72-Stunden-Applikation liegt die mittlere Halbwertszeit zwischen 20 und 27 Stunden. Die kontinuierliche Resorption von Fentanyl aus dem Hautdepot nach Entfernen des Pflasters führt zu einer ca. 2- bis 3-mal längeren Halbwertzeit von Fentanyl als nach intravenöser Anwendung.
Nach intravenöser Anwendung betrugen die mittleren Werte der Gesamtclearance von Fentanyl in den Studien im Allgemeinen zwischen 34 und 66 l/h.

Innerhalb von 72 Stunden nach intravenöser Gabe von Fentanyl wird ungefähr 75 % der Fentanyl-Dosis über den Harn und ca. 9 % der Dosis mit den Fäzes ausgeschieden. Die Elimination erfolgt hauptsächlich über Metabolite und weniger als 10 % der Dosis wird als unveränderter Wirkstoff ausgeschieden.

Linearität/Nicht-Linearität

Die erreichbaren Fentanyl-Serumkonzentrationen sind proportional der Größe des Fentanyl Mylan-Pflasters. Die Pharmakokinetik von transdermalem Fentanyl ändert sich mit wiederholter Anwendung nicht.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Es gibt eine große inter-individuelle Spannweite der Pharmakokinetik von Fentanyl, bei den Beziehungen zwischen Fentanylkonzentrationen, therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen sowie der Opioidtoleranz. Die geringste wirksame Fentanylkonzentration hängt von der Schmerzintensität und der vorangegangenen Opioidtherapie ab. Sowohl die geringste wirksame Konzentration als auch die toxische Konzentration steigen mit der Toleranz. Ein optimaler therapeutischer Konzentrationsbereich von Fentanyl kann daher nicht angegeben werden. Eine Anpassung der individuellen Fentanyldosis muss auf Grundlage des Ansprechens des Patienten und der Toleranz erfolgen. Eine Verzögerung von 12 bis 24 Stunden nach Aufkleben des ersten Pflasters bzw. nach einer Dosiserhöhung muss berücksichtigt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Daten von Untersuchungen mit intravenösem Fentanyl deuten darauf hin, dass ältere Patienten eine verminderte Clearance und eine verlängerte Halbwertszeit haben können und sie empfindlicher auf die Substanz als jüngere Patienten reagieren können. In einer Studie bei gesunden älteren Studienteilnehmern mit transdermalem Fentanyl waren die pharmakokinetischen Daten zu Fentanyl im Vergleich zu denen gesunder jüngerer Studienteilnehmer nicht signifikant unterschiedlich, obwohl die Serumspitzenkonzentrationen tendenziell niedriger lagen und die Werte für die mittlere Halbwertszeit auf ungefähr 34 Stunden verlängert waren. Äl-

tere Patienten sollten sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyltoxizität beobachtet und die Dosis wenn nötig reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung
Es ist zu erwarten, dass der Einfluss einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Fentanyl begrenzt ist, weil Fentanyl weniger als 10 % unverändert mit dem Harn ausgeschieden wird und keine aktiven Metaboliten bekannt sind, die über die Niere ausgeschieden werden. Vorsicht ist jedoch geboten, da der Einfluss einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Fentanyl nicht untersucht wurde (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Leberfunktionsstörung
Patienten mit Leberfunktionsstörungen sollen sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyltoxizität beobachtet und die Dosis wenn nötig reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4). Im Vergleich zu Studienteilnehmern mit normaler Leberfunktion, lassen Daten von Studienteilnehmern mit Zirrhose und simulierte Daten von Studienteilnehmern mit verschiedenen Schweregraden einer eingeschränkten Leberfunktion, die mit transdermalem Fentanyl behandelt wurden, darauf schließen, dass die Fentanylkonzentrationen erhöht und die Fentanyl-Clearance verringert sein kann. Die Simulationen lassen darauf schließen, dass die *Steady-state* AUC von Patienten mit einer Child-Pugh Grad B Lebererkrankung (Child-Pugh Score = 8) ungefähr um das 1,36-Fache größer ist als jene von Patienten mit normaler Leberfunktion (Grade A; Child-Pugh Score = 5,5). Für Patienten mit einer Grad C Lebererkrankung (Child-Pugh Score = 12,5) zeigen die Ergebnisse, dass bei diesen Patienten die Fentanylkonzentration mit jeder Anwendung akkumuliert, was dazu führt, dass die *Steady-state* AUC ungefähr um das 3,72-Fache größer ist.

Kinder und Jugendliche
Fentanylkonzentrationen wurden bei mehr als 250 Kindern von 2 bis 17 Jahren gemessen, bei denen Fentanylpflaster im Dosisbereich von 12,5 bis 300 Mikrogramm/h angewendet wurden. Nach Anpassung hinsichtlich des Körpergewichts zeigte sich, dass die Clearance (l/h/kg) bei Kindern von 2 bis 5 Jahren um ungefähr 80 % höher und bei Kindern von 6 bis 10 Jahren um ungefähr 25 % höher zu sein scheint, als bei Kindern von 11 bis 16 Jahren, die eine vergleichbare Clearance wie Erwachsene haben. Diese Ergebnisse wurden bei der Festlegung der Dosierungsempfehlungen für pädiatrische Patienten berücksichtigt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Standardstudien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität wurden unter Anwendung von parenteralem Fentanyl durchgeführt. In einer Studie an Ratten hatte Fentanyl keinen Einfluss auf die männliche Fertilität. Einige Untersuchungen an weiblichen Ratten ergaben sowohl eine verminderte Fertilität als auch eine erhöhte Embryomortalität.

Wirkungen auf den Embryo waren bedingt durch eine maternale Toxizität und nicht durch eine direkte Wirkung des Wirkstoffes auf den sich entwickelnden Embryo. Es gab keine Hinweise auf teratogene Wirkungen in zwei Arten (Ratten und Kaninchen). In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung war die Überlebensrate des Nachwuchses deutlich verringert bei Dosierungen, die das maternale Gewicht geringfügig verringerten. Diese Wirkung könnte entweder bedingt durch geänderte maternale Sorgfalt oder eine direkte Wirkung von Fentanyl auf die Jungtiere sein. Wirkungen auf somatische Entwicklung und Verhalten des Nachwuchses wurden nicht beobachtet.

Mutagenitätsversuche mit Bakterien und an Nagetieren ergaben negative Ergebnisse. Vergleichbar mit anderen Opioidanalgetika induziert Fentanyl *in vitro* an Säugetierzellkulturen mutagene Wirkungen. Ein mutagenes Risiko bei Anwendung von therapeutischen Dosen erscheint unwahrscheinlich, da die Wirkungen nur unter hohen Konzentrationen auftraten.

Eine Kanzerogenitätsstudie (tägliche subkutane Injektionen von Fentanylhydrochlorid an Sprague Dawley Ratten über 2 Jahre) zeigte keine Ergebnisse hinsichtlich eines onkogenen Potentials.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Klebeschicht
Poly[(2-ethylhexyl)acrylat-co-(2-hydroxyethyl)acrylat-co-vinylacetat]

Trägerfolie
Poly(ethylenterephthalat) / Poly(ethylen-co-vinylacetat)
Weiße Drucktinte

Schutzfolie
Polyester, siliconisiert

6.2 Inkompatibilitäten

Um die Klebeeigenschaften des Pflasters nicht zu beeinträchtigen, sollten keine Cremes, Öle, Lotionen oder Puder auf die Hautstelle aufgebracht werden, auf die das Pflaster aufgeklebt wird.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jedes Pflaster ist in einem hitzeversiegelten Beutel aus kindergesichertem Poly(ethylenterephthalat) (PET), Polyethylen niedriger Dichte (LDPE), und Aluminiumfolie verpackt. Die Beutel werden mit einer Gebrauchsinformation in einer Faltschachtel geliefert.

Packungsgrößen: 5, 10 und 20 transdermale Pflaster

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise für die Entsorgung:
Benutzte Pflaster sollen durch Falten mit den Klebeflächen aneinandergeklebt und danach sicher entsorgt werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatris Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:
Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Fentanyl Mylan 12 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
84576.00.00

Fentanyl Mylan 25 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
84577.00.00

Fentanyl Mylan 50 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
84578.00.00

Fentanyl Mylan 75 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
84579.00.00

Fentanyl Mylan 100 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
84580.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21.05.2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02.03.2017

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel