

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORM, STÄRKEN, ART DER
ANWENDUNG DER ARZNEIMITTEL,
DER ANTRAGSTELLER, DER INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN**

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Inhalt (Konzentration)</u>
Deutschland	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Deutschland		Fentanyl- ratiopharm 25 µg/h TTS	25 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung	4,125 mg /7,5 cm ² mit einer Abgaberate von 25 µg Fentanyl pro Stunde
Deutschland	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Deutschland		Fentanyl- ratiopharm 50 µg/h TTS	50 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung	8,25 mg /15 cm ² mit einer Abgaberate von 50 µg Fentanyl pro Stunde
Deutschland	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Deutschland		Fentanyl- ratiopharm 75 µg/h TTS	75 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung	12,375 mg /22,5 cm ² mit einer Abgaberate von 75 µg Fentanyl pro Stunde
Deutschland	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Deutschland		Fentanyl- ratiopharm 100 µg/h TTS	100 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung	16,5 mg /30 cm ² mit einer Abgaberate von 100 µg Fentanyl pro Stunde
Österreich		ratiopharm Arzneimittel Vertriebs- GmbH Albert-Schweitzer- Gasse 3, 1140 WIEN, Österreich	Fenturogenox 25 µg/h - transdermales Matrixpflaster	25 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung	4,125 mg /7,5 cm ² mit einer Abgaberate von 25 µg Fentanyl pro Stunde
Österreich		ratiopharm Arzneimittel Vertriebs- GmbH Albert-Schweitzer-	Fenturogenox 50 µg/h - transdermales Matrixpflaster	50 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung	8,25 mg /15 cm ² mit einer Abgaberate von 50 µg Fentanyl pro

	Gasse 3, 1140 WIEN, Österreich					Stunde
Österreich	ratiopharm Arzneimittel Vertriebs- GmbH Albert-Schweitzer- Gasse 3, 1140 WIEN, Österreich	Fenturogenox 75 µg/h - transdermales Matrixpflaster	75 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung	12,375 mg /22,5 cm ² mit einer Abgaberate von 75 µg Fentanyl pro Stunde
Österreich	ratiopharm Arzneimittel Vertriebs- GmbH Albert-Schweitzer- Gasse 3, 1140 WIEN, Österreich	Fenturogenox 100 µg/h - transdermales Matrixpflaster	100 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung	16,5 mg /30 cm ² mit einer Abgaberate von 100 µg Fentanyl pro Stunde
Frankreich	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Deutschland	Fentanyl-ratio 25 µg/h, dispositif transdermique	25 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung	4,125 mg /7,5 cm ² mit einer Abgaberate von 25 µg Fentanyl pro Stunde
Frankreich	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Deutschland	Fentanyl-ratio 50 µg/h, dispositif transdermique	50 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung	8,25 mg /15 cm ² mit einer Abgaberate von 50 µg Fentanyl pro Stunde
Frankreich	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Deutschland	Fentanyl-ratio 75 µg/h, dispositif transdermique	75 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung	12,375 mg /22,5 cm ² mit einer Abgaberate von 75 µg Fentanyl pro Stunde
Frankreich	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Deutschland	Fentanyl-ratio 100 µg/h, dispositif transdermique	100 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung	16,5 mg /30 cm ² mit einer Abgaberate von 100 µg Fentanyl pro Stunde

Niederlande	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Deutschland	Fentanyl ratiopharm 25, pleister voor transdermaal gebruik 25 µg/uur	25 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung	4,125 mg /7,5 cm ² mit einer Abgaberate von 25 µg Fentanyl pro Stunde
Niederlande	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Deutschland	Fentanyl ratiopharm 50, pleister voor transdermaal gebruik 50 µg/uur	50 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung	8,25 mg /15 cm ² mit einer Abgaberate von 50 µg Fentanyl pro Stunde
Niederlande	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Deutschland	Fentanyl ratiopharm 75, pleister voor transdermaal gebruik 75 µg/uur	75 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung	12,375 mg /22,5 cm ² mit einer Abgaberate von 75 µg Fentanyl pro Stunde
Niederlande	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Deutschland	Fentanyl ratiopharm 100, pleister voor transdermaal gebruik 100 µg/uur	100 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung	16,5 mg /30 cm ² mit einer Abgaberate von 100 µg Fentanyl pro Stunde
Spanien	ratiopharm España, S.A. Avenida de Burgos 16D, 5º Planta, 28036 Madrid, Spanien	Fentanilo Matrix ratiomed 25 microgramos/h parches transdérmicos EFG	25 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung	4,125 mg /7,5 cm ² mit einer Abgaberate von 25 µg Fentanyl pro Stunde
Spanien	ratiopharm España, S.A. Avenida de Burgos 16D, 5º Planta, 28036	Fentanilo Matrix ratiomed 50 microgramos/h parches	50 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung	8,25 mg /15 cm ² mit einer Abgaberate von 50 µg Fentanyl pro

	Madrid, Spanien		transdérmicos EFG				Stunde
Spanien	ratiopharm España, S.A. Avenida de Burgos 16D, 5º Planta, 28036 Madrid, Spanien		Fentanilo Matrix 75 µg/h ratiomed 75 microgramos/h parches transdérmicos EFG		transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung	12,375 mg /22,5 cm² mit einer Abgaberate von 75 µg Fentanyl pro Stunde
Spanien	ratiopharm España, S.A. Avenida de Burgos 16D, 5º Planta, 28036 Madrid, Spanien		Fentanilo Matrix 100 µg/h ratiomed 100 microgramos/h parches transdérmicos EFG		transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung	16,5 mg /30 cm² mit einer Abgaberate von 100 µg Fentanyl pro Stunde
Vereinigtes Königreich		ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Deutschland	Ribofen 25 microgram/hr Transdermal patch (pending)	25 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung	4,125 mg /7,5 cm² mit einer Abgaberate von 25 µg Fentanyl pro Stunde
Vereinigtes Königreich		ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Deutschland	Ribofen 50 microgram/hr Transdermal patch (pending)	50 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung	8,25 mg /15 cm² mit einer Abgaberate von 50 µg Fentanyl pro Stunde
Vereinigtes Königreich		ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Deutschland	Ribofen 75 microgram/hr Transdermal patch (pending)	75 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung	12,375 mg /22,5 cm² mit einer Abgaberate von 75 µg Fentanyl pro Stunde
Vereinigtes Königreich		ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Deutschland	Ribofen 100 microgram/hr Transdermal patch (pending)	100 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung	16,5 mg /30 cm² mit einer Abgaberate von 100 µg Fentanyl pro Stunde

ANHANG II

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA
FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG(EN) DER MERKMALE DES
ARZNEIMITTELS, DER ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE**

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG FÜR FENTANYL-RATIOPHARM UND DAMIT VERBUNDENE NAMEN (SIEHE ANHANG I)

Die strittigen Punkte, die zu diesem Verfahren gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG führten, bezogen sich auf:

- 1- die Erweiterung des Anwendungsgebiets auf Nichttumorpatienten mit starken chronischen Schmerzen;
- 2- die Wahl der in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmenden Umrechnungstabelle(n);
- 3- die Frage, ob Stillen und die gleichzeitige Verabreichung mit partialagonistischen Opioiden kontraindiziert sein soll;
- 4- die Bioäquivalenzstudien, die zum Nachweis der Äquivalenz mit Referenzprodukten erforderlich sind.

Im Hinblick auf das *Anwendungsgebiet* hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine wissenschaftliche Erklärung vorgelegt, in der die Veröffentlichungen zur Behandlung von chronischen Nichttumorschmerzen mit stark wirksamen Opioiden und insbesondere transdermalem Fentanyl zusammengefasst sind.

Abgesehen von umstrittenen Literaturergebnissen zur Wirksamkeit und Sicherheit von transdermalem Fentanyl bei chronischen Nichttumorschmerzen erkannte der CHMP an, dass unter bestimmten Umständen stark wirksame Opioide bei der Behandlung dieses Zustandes helfen können.

In diesem Zusammenhang akzeptierte der CHMP das Anwendungsgebiet „Starke chronische Schmerzen, die nur mit Opioidanalgetika angemessen kontrolliert werden können“.

Außerdem empfahl der CHMP die Ergänzung folgender Aussagen in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels:

„Bei chronischen Nichttumorschmerzen kann es vorteilhaft sein, die Behandlung mit einem stark wirksamen Opioid mit sofortiger Freisetzung (z. B. Morphin) einzuleiten und das transdermale Fentanyl-Pflaster nach Ermittlung der Wirksamkeit und der optimalen Dosierung des starken Opioids zu verordnen.“

Bezüglich der in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels angegebenen *Umrechnungsschemata* der Dosen von oralem zu transdermalem Fentanyl, ist der CHMP aufgrund der verfügbaren Daten der Auffassung, dass beide Tabellen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Abschnitt 4.2) angegeben werden sollten. Das konservative Umrechnungsschema (150:1), das in der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Fentanyl-ratiopharm für Patienten angegeben ist, die eine Opioidrotation benötigen, und das Umrechnungsschema 100:1 (Tabelle nach Donner) für Patienten unter stabiler und gut verträglicher Opioidtherapie.

Zum *Stillen* lautet Abschnitt 4.6. des Vorschlags für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels:

„Fentanyl geht in die Muttermilch über und kann beim gestillten Säugling zu Sedierung und Atemdepression führen. Daher sollte das Stillen bis mindestens 72 Stunden nach Entfernen des Fentanyl-Pflasters ausgesetzt werden.“

Dies bedeutet, dass es möglich ist, das Produkt an stillende Mütter zu verabreichen, aber das Stillen muss während der Verwendung von Fentanyl-Pflastern und 72 Stunden danach ausgesetzt werden. Wegen der Bedeutung eines angemessenen Schmerzmanagements bei der Mutter stimmt der CHMP im Sinne der „Leitlinie für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ zu, dass der vorgeschlagene Text in Abschnitt 4.6. bleibt und nicht als Gegenanzeige aufgenommen werden sollte.

Außerdem empfiehlt der CHMP die Aufnahme folgender Aussage in Abschnitt 4.4. der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels:

....

Stillzeit

Da Fentanyl in die Muttermilch übergeht, sollte das Stillen während der Behandlung mit Fentanyl ausgesetzt werden (siehe auch Abschnitt 4.6).

....

Bezüglich der *gleichzeitigen Verabreichung mit anderen Opioiden* wird eingeräumt, dass das Risiko der Kombination von Fentanyl mit einem gemischten Agonisten/Antagonisten wie Buprenorphin, Nalbuphin und Pentazocin zum einen in einer gestörten Analgesie aufgrund von kompetitiven antagonistischen Wirkungen und zum zweiten im Auftreten eines Entzugssyndroms besteht, das ebenfalls ein schwerwiegendes Gesundheitsproblem darstellt.

Allerdings stellt dieser Aspekt unter klinischen Gesichtspunkten für Patienten, die eine transdermale Fentanyl-Schmerztherapie in durchschnittlichen Dosen erhalten, nur ein geringfügiges Risiko dar. Es liegen außerdem keine klinischen Daten vor, die Entzugssymptome bei mit transdermale Fentanyl behandelten Patienten nach Injektion von Buprenorphin nachweisen.

Daher empfiehlt der CHMP, dass gemäß der oben genannten Richtlinie dieser Aspekt in Abschnitt 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels mit Verweis auf Abschnitt 4.4 mit dem Wortlaut „gleichzeitige Gabe nicht empfohlen“ erwähnt statt als Gegenanzeige aufgenommen wird.

Als letzter Punkt ging es in den Diskussionen um den *Nachweis der Bioäquivalenz* um die Abweichungen von der Richtlinie „Note for guidance on modified release oral and trans-dermal dosage forms: section II: pharmacokinetic and clinical evaluation (CPMP/EWP/280/96)“. Es wurde die Notwendigkeit eine Bioäquivalenzstudie mit der höchsten Stärke und eine valide Studie mit Replikationsdesign durchzuführen erörtert.

Der Nachweis der Bioäquivalenz mit der niedrigsten Stärke wurde in Frage gestellt, da bei den Ergebnissen für das Referenz-Reservoirpflaster offenbar eine höhere initiale Zufuhr vorliegt (im Vergleich mit dem Testpflaster) und eine geringere finale Zufuhr (am Ende des Pflasteranwendungszeitraums) nachgewiesen wurde. Die Schwankungen der Plasmakonzentrationen zwischen Spitzenspiegel und Talspiegel sind beim Referenzprodukt höher und liegen in keiner nennenswerten Größenordnung.

Der CHMP ist der Auffassung, dass die Kriterien der Richtlinie zu transdermalen Darreichungsformen – CPMP/EWP/280/96 – (d. h. exakte Proportionalität der Darreichungsform und akzeptabler In-vitro-Freisetzungstest) sowohl mit dem transdermalen Fentanyl-ratiopharm-Pflaster als auch mit dem Referenzarzneimittel erfüllt wurden.

Außerdem wäre eine Studie mit der höchsten Dosis (100 µg/h) nur in einer Intensivstation und unter gleichzeitiger Behandlung mit Opioidantagonisten (Naltrexon) möglich, um lebensbedrohliche Nebenwirkungen zu vermeiden. Daher wäre es aus ethischen Gründen und Sicherheitsgründen fragwürdig, eine Studie mit der höchsten Stärke durchzuführen, wenn alle notwendigen Informationen aus Studien mit niedrigeren Pflasterstärken hergeleitet werden könnten. In der EU würde üblicherweise, wenn eine Studie durchgeführt werden müsste, die 50 µg/h-Stärke empfohlen.

Die biostatistische Beurteilung der bestehenden Studie mit einer Einzelgabe mit Replikationsdesign (die allerdings eine Nichtbioäquivalenz zeigt) könnte als geeignet angesehen werden, die intraindividuelle Variabilität zu beurteilen und den Einfluss der biopharmazeutischen Leistung in Bezug auf die verschiedenen Freisetzungsmechanismen (Reservoir versus Matrix) zu beurteilen. Außerdem gelangte der CHMP zu der Auffassung, dass die Bioäquivalenz zwischen Test- und Referenzarzneimittel in zwei Studien (Einzelgabe und Mehrfachgabe), die mit einer reduzierten Pflastergröße (7,5 cm²) durchgeführt wurden, ausreichend charakterisiert wurde. Die beobachteten kleinen Unterschiede werden nicht als klinisch bedeutsam eingeschätzt und lassen darauf schließen, dass Fentanyl-ratiopharm ein etwas ausgeprägteres Retardprofil hat, das von einem Matrixpflaster im Vergleich mit einem Reservoirpflaster auch zu erwarten ist.

Da Fentanyl-ratiopharm ein Matrixpflaster ist, für das die Freisetzung proportional zur Oberfläche ist, wird eine Dosisproportionalität erwartet und es wird weder eine Bioäquivalenzstudie mit der höchsten Stärke noch eine zusätzliche Studie im Replikationsdesign für notwendig erachtet.

BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

In Erwägung folgender Gründe:

- der Zweck des Verfahrens waren potenzielle Bedenken für die öffentliche Gesundheit hinsichtlich der Erweiterung des Anwendungsgebiets
- der Nachweis der Bioäquivalenz mit dem Referenzprodukt
- und die Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage

auf der Grundlage der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Dokumentation und der wissenschaftlichen Erörterung innerhalb des Ausschusses,

hat der CHMP die Erteilung der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen und die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage empfohlen, die in Anhang III für Fentanyl-ratiopharm und assoziierte Bezeichnungen (siehe Anhang I) dargelegt sind.

ANHANG III
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS,
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fentanyl-ratiopharm 25 µg/h TTS und zugehörige Namen (siehe Annex I)

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes transdermale Pflaster setzt 25 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde frei. Jedes transdermale Pflaster mit 7,5 cm² Absorptionsfläche enthält 4,125 mg Fentanyl.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Pflaster

Transparentes farbloses Pflaster mit dem blauen Aufdruck „fentanyl 25 µg/h“ auf der Trägerfolie.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung erfolgt individuell auf der Basis der Vorbehandlung des Patienten mit Opioiden und unter Berücksichtigung

- einer möglichen Toleranzentwicklung
- des aktuellen Allgemeinzustands, des Krankheitsbildes des Patienten und
- des Schweregrades der Störung

Die erforderliche Fentanyl-Dosierung wird individuell angepasst und muss regelmäßig nach jeder Verabreichung überprüft werden.

Patienten die erstmals mit Opioiden behandelt werden

Es sind Pflaster mit einer Freisetzungsrate von 12,5 Mikrogramm/h erhältlich, die zur Ersteinstellung verwendet werden sollten. Bei sehr alten oder schwachen Patienten ist es aufgrund ihrer bekannten Empfindlichkeit gegenüber Opioidbehandlungen nicht empfehlenswert eine Opioidbehandlung mit *Fentanyl-ratiopharm* zu beginnen. In diesen Fällen sollte die Therapie vorzugsweise mit niedrigen Dosen von schnellfreisetzendem Morphin begonnen werden und nach Feststellung der optimalen Dosierung *Fentanyl-ratiopharm* verordnet werden.

Umstellung von anderen Opioiden

Bei der Umstellung der Therapie von oralen oder parenteralen Opioiden auf Fentanyl, sollte die Initialdosis wie folgt berechnet werden:

1. Die Menge der in den letzten 24 Stunden benötigten Analgetika sollte ermittelt 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)
 a) unter Verwendung von Tabelle 3 bei Patienten unter stabiler und gut verträglicher Opioidtherapie (Umstellungsverhältnis von oralem Morphin zu transdermalem Fentanyl 100:1)

Tabelle 1: 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
Oxycodon	10-15	20-30
Methadon	10	20
Levorphanol	2	4
Oxymorphin	1	10 (rektal)
Diamorphin	5	60
Pethidin	75	-
Codein	-	200
Buprenorphin	0,4	0,8 (sublingual)
Ketobemidon	10	20-30

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

Orale Morphin-Dosis (mg/24 h)	Transdermale Fentanyl-Freisetzung (Mikrogramm/h)
< 44	12,5
45-134	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1035-1124	300

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

Orale Morphin-Dosis (mg/24 h)	Transdermale Fentanyl-Freisetzung (Mikrogramm/h)
< 60	12,5
60-89	25
90-149	50
150-209	75
210-269	100
270-329	125
330-389	150
390-449	175

450-509	200
510-569	225
570-629	250
630-689	275
690-749	300

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

Die initiale Evaluierung der maximalen analgetischen Wirkung von *Fentanyl-ratiopharm* 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-ratiopharm* erhält der Patient noch sein bis dahin verabreichtes Analgetikum in der bisherigen Dosis; in den nächsten 12 Stunden bedarfsorientiert.

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 12,5 Mikrogramm/h sind erhältlich und 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 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 Schmerzdurchbrüche zu verhindern. Zusätzliche oder alternative Methoden der Schmerzbekämpfung oder alternative Verabreichung von Opioiden sollten in Betracht gezogen werden, wenn eine *Fentanyl-ratiopharm*-Dosis von 300 Mikrogramm/Stunde überschritten wird.

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 Beendigung 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.

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. Um die Haare zu entfernen sollte eine Schere anstelle eines Rasierers verwendet werden.

Vor dem Aufkleben sollte die Haut vorsichtig mit sauberem Wasser (keine Reinigungsmittel verwenden!) gereinigt und gut abgetrocknet werden. Das Pflaster wird dann mit leichtem Druck der flachen Hand (ca. 30 Sekunden lang) aufgeklebt. Es sollte darauf geachtet werden, dass die zu beklebende Hautstelle keine Mikroläsionen (z. B. durch Bestrahlung oder Rasur) und Hautirritationen aufweist.

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 bis zu einem Punkt führen, an dem eine weitere Steigerung nicht mehr möglich ist.

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. Es muss jeweils eine neue Hautstelle gewählt werden. Jedes Hautareal sollte erst 7 Tage nach Entfernen des Pflasters erneut benutzt werden. Der analgetische Effekt kann nach Entfernung des Pflasters für einige Zeit bestehen bleiben. Wenn sich nach Abziehen des Pflasters Rückstände auf der Haut befinden, können diese mit reichlich Seife und Wasser entfernt werden. Die Reinigung darf keinesfalls mit Alkohol oder anderen Lösungsmitteln durchgeführt werden, da diese – bedingt durch die Pflasterwirkung – durch die Haut penetrieren könnten.

Pädiatrische Patienten

Die Erfahrung bei Kindern unter 12 Jahren ist begrenzt. *Fentanyl-ratiopharm* sollte bei dieser Altersgruppe nicht eingesetzt werden.

Anwendung bei älteren Patienten

Ältere Patienten sollten sorgfältig beobachtet und, wenn nötig, die Dosierung reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Akute oder postoperative Schmerzen, da eine Dositration bei kurzzeitiger Anwendung nicht möglich ist.
- Schwere Beeinträchtigung des zentralen Nervensystems.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Arzneimittel sollte nur im Zusammenhang mit einer integrierten Schmerztherapie angewendet werden, in denen der Patient angemessen medizinisch, sozial und psychologisch betreut wird.

Eine Behandlung mit *Fentanyl-ratiopharm* sollte nur von Ärzten eingeleitet werden, die mit der Pharmakokinetik von transdermalen Fentanyl Pflastern und mit dem Risiko für schwere Hypoventilation vertraut sind.

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-Tumor-bedingten Schmerzen könnte es vorteilhaft sein, die Behandlung mit schnellfreisetzenden starken Opioiden (z. B. Morphin) zu beginnen und nach Feststellung der Wirkung und der optimalen Dosierung des starken Opioids *Fentanyl-ratiopharm* zu verordnen.

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

Falls höhere Dosen als 500 mg Morphin-Äquivalent benötigt werden, sollte die Opioidbehandlung Neubewertet werden.

Die häufigsten Nebenwirkungen nach Verabreichung üblicher Dosen sind Schläfrigkeit, Verwirrungszustände, Übelkeit, Erbrechen und Obstipation. Die erstgenannten sind vorübergehend und die Ursache sollte untersucht werden, falls die Symptome anhalten. Obstipation hingegen hält während der Behandlung an. All diese Effekte sind vorhersehbar und sollten daher berücksichtigt werden um die Behandlung zu optimieren, insbesondere die Obstipation. Oft sind Abhilfemaßnahmen erforderlich (siehe Abschnitt 4.8).

Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin, Nalbuphin oder Pentazocin wird nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.5).

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 stillen.

Atemdepression

Wie mit allen potenten Opioiden können einige Patienten unter *Fentanyl-ratiopharm* eine Atemdepression erfahren. 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 Fentanyl-Dosis. ZNS-aktive Arzneimittel können die Atemdepression verschlechtern (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten mit bestehender Atemdepression darf Fentanyl nur vorsichtig und in reduzierter Dosis angewendet werden.

Chronische Lungenerkrankungen

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

Abhängigkeit

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden können sich Toleranz, physische und psychische Abhängigkeit entwickeln, was jedoch bei Schmerztherapien in Zusammenhang mit Krebserkrankungen selten der Fall ist.

Erhöhter intrakranieller Druck

Fentanyl-ratiopharm sollte bei Patienten, die insbesondere anfällig für intrakranielle Effekte einer CO₂-Retention sein können, wie solche mit evidentem intrakraniell Druck, eingeschränktem Bewusstsein oder Koma, mit Vorsicht angewendet werden.

Herzerkrankungen

Opioide können Hypotonie verursachen, speziell bei Patienten mit Hypovolämie. Vorsicht ist daher geboten bei der Behandlung von Patienten mit Hypotonie und/oder Patienten mit Hypovolämie. Fentanyl kann eine Bradykardie verursachen. *Fentanyl-ratiopharm* sollte bei Patienten mit Bradyarrhythmien nur mit Vorsicht angewendet werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Fentanyl wird in der Leber zu inaktiven Metaboliten metabolisiert, sodass Patienten mit einer Lebererkrankung eine verlangsamte Elimination aufweisen können. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten daher sorgfältig beobachtet und die Dosis, wenn nötig, reduziert werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Weniger als 10 % Fentanyl werden unverändert über die Nieren ausgeschieden. Im Gegensatz zu Morphin werden keine bekannten aktiven Metaboliten über die Nieren ausgeschieden. Daten von

Patienten mit Nierenversagen, die mit intravenösem Fentanyl behandelt wurden, legen nahe, dass das Verteilungsvolumen von Fentanyl durch Dialyse verändert werden könnte. Dies könnte die Serumkonzentrationen beeinflussen. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten, wenn sie mit dem transdermalen Fentanylpflaster behandelt werden, sorgfältig auf Anzeichen einer Intoxikation mit Fentanyl beobachtet und die Dosis nötigenfalls reduziert werden.

Patienten mit Fieber/äußere Wärmeanwendung

Eine signifikant erhöhte Körpertemperatur kann die Fentanylresorption möglicherweise verstärken. Patienten, die Fieber entwickeln, sollten deshalb auf Opioid-Nebenwirkungen hin überwacht werden. Die Applikationsstelle sollte nicht äußeren Wärmequellen ausgesetzt werden, z. B. Sauna.

Ältere Patienten

Aus Daten von Studien mit intravenöser Verabreichung von Fentanyl zeigt sich, dass ältere Patienten eine reduzierte Clearance und eine verlängerte Halbwertszeit aufweisen. Darüberhinaus können ältere Patienten möglicherweise empfindlicher auf den Wirkstoff reagieren als jüngere Patienten. Studien mit transdermalen Fentanyl Pflaster bei älteren Patienten zeigten jedoch eine Pharmakokinetik von Fentanyl, die nicht signifikant von der jüngerer Patienten abwich, obwohl die Serumkonzentrationen zu einem Anstieg tendierten. Ältere oder kachektische Patienten sollten sorgfältig überwacht werden und die Dosis, sofern erforderlich, reduziert werden.

Pädiatrische Patienten

Aufgrund der begrenzten Erfahrung bei Kindern unter 12 Jahren sollte *Fentanyl-ratiopharm* bei dieser Altersgruppe nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

Stillzeit

Da Fentanyl in die Muttermilch übergeht, sollte das Stillen während der Behandlung mit *Fentanyl-ratiopharm* unterbrochen werden (siehe auch Abschnitt 4.6).

Patienten mit Myasthenia gravis

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

Wechselwirkungen

Eine Kombination mit Barbitursäurederivaten, Buprenorphin, Nalbuphin und Pentazocin sollte generell vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Barbitursäurederivaten sollte vermieden werden, da die atemdepressive Wirkung von Fentanyl erhöht werden kann.

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

Die gleichzeitige Anwendung anderer ZNS-dämpfender Substanzen kann zusätzlich dämpfende Wirkungen hervorrufen und Hypoventilation, Hypotonie sowie erhebliche Sedierung oder Koma können auftreten. Die genannten ZNS-dämpfenden Substanzen beinhalten:

- Opioide
- Anxiolytika und Tranquilizer
- Hypnotika
- Allgemein-Anästhetika
- Phenothiazine
- Muskelrelaxanzien
- sedierende Antihistaminika

- alkoholische Getränke

Daher erfordert die gleichzeitige Anwendung der oben erwähnten Arzneimittel und Wirkstoffe eine Überwachung des Patienten.

Es wurde berichtet, dass MAO-Hemmer die Wirkung von stark wirksamen Schmerzmitteln verstärken, besonders bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Daher sollte Fentanyl innerhalb von 14 Tagen nach Beendigung der Behandlung mit MAO-Hemmern nicht angewendet werden.

Fentanyl, ein Arzneistoff mit hoher Clearance, wird rasch und extensiv, hauptsächlich von CYP3A4, metabolisiert. Itraconazol (ein potenter CYP3A4-Inhibitor) zeigte bei einer oral verabreichten Dosis von 200 mg/Tag über 4 Tage keinen signifikanten Effekt auf die Pharmakokinetik von intravenös verabreichtem Fentanyl. Bei einzelnen Personen wurden jedoch erhöhte Plasmakonzentrationen beobachtet. Orale Anwendung von Ritonavir (einer der potentesten CYP3A4-Inhibitoren) reduzierte die Clearance von intravenös verabreichtem Fentanyl um zwei Drittel und verdoppelte die Halbwertszeit. Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ritonavir) 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 sind besondere Vorsicht und Überwachung des Patienten erforderlich. Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir oder anderen potenten CYP3A4-Inhibitoren mit transdermale Fentanyl wird nicht empfohlen, es sei denn, der Patient wird sorgfältig überwacht.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Die Sicherheit von Fentanyl in der Schwangerschaft wurde nicht nachgewiesen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Deshalb sollte Fentanyl während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es unbedingt erforderlich ist.

Eine Langzeitbehandlung während der Schwangerschaft kann zu Entzugserscheinungen beim Neugeborenen führen.

Fentanyl sollte während der Wehen und der Geburt (einschließlich Kaiserschnitt) nicht angewendet werden, da Fentanyl die Plazenta passiert und zu einer Atemdepression beim Neugeborenen führen kann.

Fentanyl geht in die Muttermilch über und kann Sedierung und Atemdepression beim Säugling hervorrufen. Daher soll während der Behandlung und nach dem Entfernen von *Fentanyl-ratiopharm* mindestens 72 Stunden lang nicht gestillt werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

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

Fentanyl-ratiopharm hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dies ist besonders zu Beginn einer Behandlung, bei jeder Dosisänderung sowie bei Kombination mit Alkohol oder Tranquilizern 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 erlaubt ist.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Sehr selten ($< 1/10.000$)

Die schwerwiegendste Nebenwirkung von Fentanyl ist Atemdepression.

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Tachykardie, Bradykardie.

Selten: Arrhythmie.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerz, Schwindel.
Gelegentlich: Tremor, Parästhesie, Sprachstörungen.
Sehr selten: Ataxie, Krampfanfälle (einschließlich klonischer und Grand mal-Anfälle).

Augenerkrankungen

Sehr selten: Amblyopie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe, Hypoventilation.
Sehr selten: Atemdepression, Apnoe.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen, Obstipation.
Häufig: Xerostomie, Dyspepsie.
Gelegentlich: Diarrhoe.
Selten: Schluckauf.
Sehr selten: schmerzhafte Flatulenz, Ileus.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Harnretention.
Sehr selten: Cystalgie, Oligurie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Schwitzen, Pruritus.
Häufig: Hautreaktionen an der Anwendungsstelle.
Gelegentlich: Exanthem, Erythem.
Ausschlag, Erytheme und Pruritus verschwinden normalerweise innerhalb von einem Tag nach Entfernen des Pflasters.

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Hypertonie, Hypotonie.
Selten: Vasodilatation.

Allgemeine Erkrankungen

Selten: Ödeme, Kältegefühl.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Anaphylaxie.

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Somnolenz.
Häufig: Sedierung, Nervosität, Appetitlosigkeit.
Gelegentlich: Euphorie, Amnesie, Insomnie, Halluzinationen, Agitiertheit.
Sehr selten: Wahnideen, Erregungszustände, Asthenie, Depression, Angstzustände, Konfusionszustände, Störung der Sexualfunktion, Entzugserscheinungen.

Andere Nebenwirkungen

Häufigkeit unbekannt (kann nicht aus den vorhandenen Daten abgeschätzt werden):
Langzeitbehandlung mit Fentanyl kann zu Gewöhnung, physischer und psychischer Abhängigkeit führen. Opioid-Entzugserscheinungen (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Angstzustände und Schüttelfrost) können bei Patienten nach einer Umstellung von zuvor verschriebenen Opioid-Analgetika auf *Fentanyl-ratiopharm* oder nach abruptem Abbruch der Therapie auftreten.

4.9 Überdosierung

Symptome

Die Symptome einer Fentanyl-Überdosierung sind eine Verstärkung seiner pharmakologischen Wirkungen, z. B. Lethargie, Koma, Atemdepression mit Cheyne-Stokes-Atmung und/oder Cyanose. Andere Symptome können Hypothermie, verminderter Muskeltonus, Bradykardie, Hypotonie sein. Anzeichen von Toxizität sind tiefe Sedierung, Ataxie, Miose, Krämpfe und Atemdepression, die das Hauptsymptom 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.

Für Erwachsene wird eine Initialdosis von 0,4-2 mg Naloxonhydrochlorid intravenös empfohlen. Bei Bedarf kann eine ähnliche Dosis alle zwei bis drei Minuten injiziert, oder als kontinuierliche Infusion in Form von 2 mg in 500 ml Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) verabreicht werden. Die Infusionsrate sollte sich nach der zuvor verabreichten Bolus-Injektion und dem individuellen Ansprechen des Patienten richten. Ist eine intravenöse Verabreichung nicht möglich, kann Naloxonhydrochlorid auch intramuskulär oder subkutan gegeben werden. Nach intramuskulärer oder subkutaner Verabreichung erfolgt der Wirkungseintritt langsamer als nach intravenöser Gabe. Die intramuskuläre Verabreichung wird länger andauern als die intravenöse Verabreichung. Atemdepression aufgrund einer Überdosierung kann länger andauern als die Wirkung des Opioidantagonisten. Wenn die narkotische Wirkung nachlässt, können akute Schmerzen und die Freisetzung von Katecholaminen auftreten. Eine Intensivbehandlung kann – abhängig vom klinischen Zustand des Patienten – notwendig sein. Wenn eine schwere und 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: 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach dem Aufkleben von *Fentanyl-ratiopharm* wird Fentanyl kontinuierlich über einen Zeitraum von 72 Stunden 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 *Fentanyl-ratiopharm* steigen die Fentanyl-Serumspiegel allmählich an, erreichen normalerweise 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 Plasmaprotein-Bindung von Fentanyl beträgt 84 %.

Biotransformation

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

Elimination

Nach dem Abbruch der Therapie mit *Fentanyl-ratiopharm* nehmen die Fentanyl-Serumkonzentrationen allmählich ab – ungefähr um 50 % in 13-22 Stunden bei Erwachsenen und in 22-25 Stunden bei Kindern.

Die fortgesetzte Resorption von Fentanyl durch die Haut erklärt die langsamere Abnahme des Wirkstoffs aus dem Serum, als nach einer intravenösen Infusion.

Rund 75 % von Fentanyl werden, meist in Form von Metaboliten, in den Urin, weniger als 10 % werden unverändert ausgeschieden. Ungefähr 9 % der Dosis werden, primär als Metaboliten, in den Fäces gefunden.

Pharmakokinetik in besonderen Patientengruppen

Bei älteren und geschwächten Patienten kann die Clearance verringert sein, was zu einer verlängerten Halbwertszeit von Fentanyl führt.

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen könnte die Clearance von Fentanyl auf Grund von Veränderungen der Plasmaproteine und der metabolischen Clearance verändert sein und somit zu erhöhten Serum-Konzentrationen führen.

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.

Tier-Studien an Ratten haben eine reduzierte Fertilität, sowie eine erhöhte Mortalität der Föten gezeigt. Teratogene Effekte konnten jedoch nicht nachgewiesen werden.

Langzeituntersuchungen zum kanzerogenen Potential wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Klebeschicht (Matrix)

Poly[(2-ethylhexyl)acrylat-co-(2-hydroxyethyl)acrylat-co-methylacrylat]

Trägerfolie

Polypropylenfolie
blaue Drucktinte

Abziehfolie

Poly(ethylenterephthalat)folie (silikonisiert)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jedes transdermale Pflaster ist in einen separaten Beutel verpackt.
Die Verbundfolie enthält von außen nach innen folgende Schichten:
beschichtetes Papier, low density Polyethylen-Folie, Aluminium-Folie, Surlyn (thermoplastisches Ethylen-Methacrylsäure-Copolymer).

Packung mit 3, 5, 10 oder 20 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.
Benutzte transdermale Pflaster sollten mit der Klebefläche nach innen zusammengefaltet und weggeworfen oder, wenn möglich, in die Apotheke zurückgebracht werden.
Unbenutzte Pflaster sollten weggeworfen oder in die Apotheke zurückgebracht werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}
{Tel.-Nr.}
{Fax-Nr.}
{e-mail}

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

[ist national auszufüllen]

10. STAND DER INFORMATION

{MM/YYYY}

[ist national auszufüllen]

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fentanyl-ratiopharm 50 µg/h TTS und zugehörige Namen (siehe Annex I)

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes transdermale Pflaster setzt 50 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde frei. Jedes transdermale Pflaster mit 15 cm² Absorptionsfläche enthält 8,25 mg Fentanyl.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Pflaster

Transparentes farbloses Pflaster mit dem blauen Aufdruck „fentanyl 50 µg/h“ auf der Trägerfolie.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung erfolgt individuell auf der Basis der Vorbehandlung des Patienten mit Opioiden und unter Berücksichtigung

- einer möglichen Toleranzentwicklung
- des aktuellen Allgemeinzustands, des Krankheitsbildes des Patienten und
- des Schweregrades der Störung

Die erforderliche Fentanyl-Dosierung wird individuell angepasst und muss regelmäßig nach jeder Verabreichung überprüft werden.

Patienten die erstmals mit Opioiden behandelt werden

Es sind Pflaster mit einer Freisetzungsrate von 12,5 Mikrogramm/h erhältlich, die zur Ersteinstellung verwendet werden sollten. Bei sehr alten oder schwachen Patienten ist es aufgrund ihrer bekannten Empfindlichkeit gegenüber Opioidbehandlungen nicht empfehlenswert eine Opioidbehandlung mit *Fentanyl-ratiopharm* zu beginnen. In diesen Fällen sollte die Therapie vorzugsweise mit niedrigen Dosen von schnellfreisetzendem Morphin begonnen werden und nach Feststellung der optimalen Dosierung *Fentanyl-ratiopharm* verordnet werden.

Umstellung von anderen Opioiden

Bei der Umstellung der Therapie von oralen oder parenteralen Opioiden auf Fentanyl, sollte die Initialdosis wie folgt berechnet werden:

1. Die Menge der in den letzten 24 Stunden benötigten Analgetika sollte ermittelt 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)
 a) unter Verwendung von Tabelle 3 bei Patienten unter stabiler und gut verträglicher Opioidtherapie (Umstellungsverhältnis von oralem Morphin zu transdermalem Fentanyl 100:1)

Tabelle 1: 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
Oxycodon	10-15	20-30
Methadon	10	20
Levorphanol	2	4
Oxymorphin	1	10 (rektal)
Diamorphin	5	60
Pethidin	75	-
Codein	-	200
Buprenorphin	0,4	0,8 (sublingual)
Ketobemidon	10	20-30

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

Orale Morphin-Dosis (mg/24 h)	Transdermale Fentanyl-Freisetzung (Mikrogramm/h)
< 44	12,5
45-134	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1035-1124	300

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

Orale Morphin-Dosis (mg/24 h)	Transdermale Fentanyl-Freisetzung (Mikrogramm/h)
< 60	12,5
60-89	25
90-149	50
150-209	75
210-269	100
270-329	125
330-389	150
390-449	175

450-509	200
510-569	225
570-629	250
630-689	275
690-749	300

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

Die initiale Evaluierung der maximalen analgetischen Wirkung von *Fentanyl-ratiopharm* 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-ratiopharm* erhält der Patient noch sein bis dahin verabreichtes Analgetikum in der bisherigen Dosis; in den nächsten 12 Stunden bedarfsorientiert.

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 12,5 Mikrogramm/h sind erhältlich und 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 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 Schmerzdurchbrüche zu verhindern. Zusätzliche oder alternative Methoden der Schmerzbekämpfung oder alternative Verabreichung von Opioiden sollten in Betracht gezogen werden, wenn eine *Fentanyl-ratiopharm*-Dosis von 300 Mikrogramm/Stunde überschritten wird.

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

Umstellung oder Beendigung 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.

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. Um die Haare zu entfernen sollte eine Schere anstelle eines Rasierers verwendet werden.

Vor dem Aufkleben sollte die Haut vorsichtig mit sauberem Wasser (keine Reinigungsmittel verwenden!) gereinigt und gut abgetrocknet werden. Das Pflaster wird dann mit leichtem Druck der flachen Hand (ca. 30 Sekunden lang) aufgeklebt. Es sollte darauf geachtet werden, dass die zu beklebende Hautstelle keine Mikroläsionen (z. B. durch Bestrahlung oder Rasur) und Hautirritationen aufweist.

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 bis zu einem Punkt führen, an dem eine weitere Steigerung nicht mehr möglich ist.

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. Es muss jeweils eine neue Hautstelle gewählt werden. Jedes Hautareal sollte erst 7 Tage nach Entfernen des Pflasters erneut benutzt werden. Der analgetische Effekt kann nach Entfernung des Pflasters für einige Zeit bestehen bleiben. Wenn sich nach Abziehen des Pflasters Rückstände auf der Haut befinden, können diese mit reichlich Seife und Wasser entfernt werden. Die Reinigung darf keinesfalls mit Alkohol oder anderen Lösungsmitteln durchgeführt werden, da diese – bedingt durch die Pflasterwirkung – durch die Haut penetrieren könnten.

Pädiatrische Patienten

Die Erfahrung bei Kindern unter 12 Jahren ist begrenzt. *Fentanyl-ratiopharm* sollte bei dieser Altersgruppe nicht eingesetzt werden.

Anwendung bei älteren Patienten

Ältere Patienten sollten sorgfältig beobachtet und, wenn nötig, die Dosierung reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Akute oder postoperative Schmerzen, da eine Dosis titration bei kurzzeitiger Anwendung nicht möglich ist.
- Schwere Beeinträchtigung des zentralen Nervensystems.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Arzneimittel sollte nur im Zusammenhang mit einer integrierten Schmerztherapie angewendet werden, in denen der Patient angemessen medizinisch, sozial und psychologisch betreut wird.

Eine Behandlung mit *Fentanyl-ratiopharm* sollte nur von Ärzten eingeleitet werden, die mit der Pharmakokinetik von transdermalen Fentanyl Pflastern und mit dem Risiko für schwere Hypoventilation vertraut sind.

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-Tumor-bedingten Schmerzen könnte es vorteilhaft sein, die Behandlung mit schnellfreisetzung starken Opioiden (z. B. Morphin) zu beginnen und nach Feststellung der Wirkung und der optimalen Dosierung des starken Opioids *Fentanyl-ratiopharm* zu verordnen.

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

Falls höhere Dosen als 500 mg Morphin-Äquivalent benötigt werden, sollte die Opioidbehandlung Neubewertet werden.

Die häufigsten Nebenwirkungen nach Verabreichung üblicher Dosen sind Schläfrigkeit, Verwirrungszustände, Übelkeit, Erbrechen und Obstipation. Die erstgenannten sind vorübergehend und die Ursache sollte untersucht werden, falls die Symptome anhalten. Obstipation hingegen hält während der Behandlung an. All diese Effekte sind vorhersehbar und sollten daher berücksichtigt werden um die Behandlung zu optimieren, insbesondere die Obstipation. Oft sind Abhilfemaßnahmen erforderlich (siehe Abschnitt 4.8).

Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin, Nalbuphin oder Pentazocin wird nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.5).

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 stillen.

Atemdepression

Wie mit allen potenten Opioiden können einige Patienten unter *Fentanyl-ratiopharm* eine Atemdepression erfahren. 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 Fentanyl-Dosis. ZNS-aktive Arzneimittel können die Atemdepression verschlechtern (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten mit bestehender Atemdepression darf Fentanyl nur vorsichtig und in reduzierter Dosis angewendet werden.

Chronische Lungenerkrankungen

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

Abhängigkeit

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden können sich Toleranz, physische und psychische Abhängigkeit entwickeln, was jedoch bei Schmerztherapien in Zusammenhang mit Krebserkrankungen selten der Fall ist.

Erhöhter intrakranieller Druck

Fentanyl-ratiopharm sollte bei Patienten, die insbesondere anfällig für intrakranielle Effekte einer CO₂-Retention sein können, wie solche mit evidentem intrakraniell Druck, eingeschränktem Bewusstsein oder Koma, mit Vorsicht angewendet werden.

Herzkrankungen

Opioide können Hypotonie verursachen, speziell bei Patienten mit Hypovolämie. Vorsicht ist daher geboten bei der Behandlung von Patienten mit Hypotonie und/oder Patienten mit Hypovolämie. Fentanyl kann eine Bradykardie verursachen. *Fentanyl-ratiopharm* sollte bei Patienten mit Bradyarrhythmien nur mit Vorsicht angewendet werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Fentanyl wird in der Leber zu inaktiven Metaboliten metabolisiert, sodass Patienten mit einer Lebererkrankung eine verlangsamte Elimination aufweisen können. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten daher sorgfältig beobachtet und die Dosis, wenn nötig, reduziert werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Weniger als 10 % Fentanyl werden unverändert über die Nieren ausgeschieden. Im Gegensatz zu Morphin werden keine bekannten aktiven Metaboliten über die Nieren ausgeschieden. Daten von

Patienten mit Nierenversagen, die mit intravenösem Fentanyl behandelt wurden, legen nahe, dass das Verteilungsvolumen von Fentanyl durch Dialyse verändert werden könnte. Dies könnte die Serumkonzentrationen beeinflussen. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten, wenn sie mit dem transdermalen Fentanylpflaster behandelt werden, sorgfältig auf Anzeichen einer Intoxikation mit Fentanyl beobachtet und die Dosis nötigenfalls reduziert werden.

Patienten mit Fieber/äußere Wärmeanwendung

Eine signifikant erhöhte Körpertemperatur kann die Fentanylresorption möglicherweise verstärken. Patienten, die Fieber entwickeln, sollten deshalb auf Opioid-Nebenwirkungen hin überwacht werden. Die Applikationsstelle sollte nicht äußeren Wärmequellen ausgesetzt werden, z. B. Sauna.

Ältere Patienten

Aus Daten von Studien mit intravenöser Verabreichung von Fentanyl zeigt sich, dass ältere Patienten eine reduzierte Clearance und eine verlängerte Halbwertszeit aufweisen. Darüberhinaus können ältere Patienten möglicherweise empfindlicher auf den Wirkstoff reagieren als jüngere Patienten. Studien mit transdermalen Fentanyl Pflaster bei älteren Patienten zeigten jedoch eine Pharmakokinetik von Fentanyl, die nicht signifikant von der jüngerer Patienten abwich, obwohl die Serumkonzentrationen zu einem Anstieg tendierten. Ältere oder kachektische Patienten sollten sorgfältig überwacht werden und die Dosis, sofern erforderlich, reduziert werden.

Pädiatrische Patienten

Aufgrund der begrenzten Erfahrung bei Kindern unter 12 Jahren sollte *Fentanyl-ratiopharm* bei dieser Altersgruppe nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

Stillzeit

Da Fentanyl in die Muttermilch übergeht, sollte das Stillen während der Behandlung mit *Fentanyl-ratiopharm* unterbrochen werden (siehe auch Abschnitt 4.6).

Patienten mit Myasthenia gravis

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

Wechselwirkungen

Eine Kombination mit Barbitursäurederivaten, Buprenorphin, Nalbuphin und Pentazocin sollte generell vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Barbitursäurederivaten sollte vermieden werden, da die atemdepressive Wirkung von Fentanyl erhöht werden kann.

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

Die gleichzeitige Anwendung anderer ZNS-dämpfender Substanzen kann zusätzlich dämpfende Wirkungen hervorrufen und Hypoventilation, Hypotonie sowie erhebliche Sedierung oder Koma können auftreten. Die genannten ZNS-dämpfenden Substanzen beinhalten:

- Opioide
- Anxiolytika und Tranquilizer
- Hypnotika
- Allgemein-Anästhetika
- Phenothiazine
- Muskelrelaxanzien
- sedierende Antihistaminika

- alkoholische Getränke

Daher erfordert die gleichzeitige Anwendung der oben erwähnten Arzneimittel und Wirkstoffe eine Überwachung des Patienten.

Es wurde berichtet, dass MAO-Hemmer die Wirkung von stark wirksamen Schmerzmitteln verstärken, besonders bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Daher sollte Fentanyl innerhalb von 14 Tagen nach Beendigung der Behandlung mit MAO-Hemmern nicht angewendet werden.

Fentanyl, ein Arzneistoff mit hoher Clearance, wird rasch und extensiv, hauptsächlich von CYP3A4, metabolisiert. Itraconazol (ein potenter CYP3A4-Inhibitor) zeigte bei einer oral verabreichten Dosis von 200 mg/Tag über 4 Tage keinen signifikanten Effekt auf die Pharmakokinetik von intravenös verabreichtem Fentanyl. Bei einzelnen Personen wurden jedoch erhöhte Plasmakonzentrationen beobachtet. Orale Anwendung von Ritonavir (einer der potentesten CYP3A4-Inhibitoren) reduzierte die Clearance von intravenös verabreichtem Fentanyl um zwei Drittel und verdoppelte die Halbwertszeit. Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ritonavir) 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 sind besondere Vorsicht und Überwachung des Patienten erforderlich. Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir oder anderen potenten CYP3A4-Inhibitoren mit transdermale Fentanyl wird nicht empfohlen, es sei denn, der Patient wird sorgfältig überwacht.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Die Sicherheit von Fentanyl in der Schwangerschaft wurde nicht nachgewiesen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Deshalb sollte Fentanyl während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es unbedingt erforderlich ist.

Eine Langzeitbehandlung während der Schwangerschaft kann zu Entzugserscheinungen beim Neugeborenen führen.

Fentanyl sollte während der Wehen und der Geburt (einschließlich Kaiserschnitt) nicht angewendet werden, da Fentanyl die Plazenta passiert und zu einer Atemdepression beim Neugeborenen führen kann.

Fentanyl geht in die Muttermilch über und kann Sedierung und Atemdepression beim Säugling hervorrufen. Daher soll während der Behandlung und nach dem Entfernen von *Fentanyl-ratiopharm* mindestens 72 Stunden lang nicht gestillt werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

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

Fentanyl-ratiopharm hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dies ist besonders zu Beginn einer Behandlung, bei jeder Dosisänderung sowie bei Kombination mit Alkohol oder Tranquilizern 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 erlaubt ist.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Sehr selten ($< 1/10.000$)

Die schwerwiegendste Nebenwirkung von Fentanyl ist Atemdepression.

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Tachykardie, Bradykardie.

Selten: Arrhythmie.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerz, Schwindel.
Gelegentlich: Tremor, Parästhesie, Sprachstörungen.
Sehr selten: Ataxie, Krampfanfälle (einschließlich klonischer und Grand mal-Anfälle).

Augenerkrankungen

Sehr selten: Amblyopie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe, Hypoventilation.
Sehr selten: Atemdepression, Apnoe.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen, Obstipation.
Häufig: Xerostomie, Dyspepsie.
Gelegentlich: Diarrhoe.
Selten: Schluckauf.
Sehr selten: schmerzhafte Flatulenz, Ileus.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Harnretention.
Sehr selten: Cystalgie, Oligurie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Schwitzen, Pruritus.
Häufig: Hautreaktionen an der Anwendungsstelle.
Gelegentlich: Exanthem, Erythem.
Ausschlag, Erytheme und Pruritus verschwinden normalerweise innerhalb von einem Tag nach Entfernen des Pflasters.

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Hypertonie, Hypotonie.
Selten: Vasodilatation.

Allgemeine Erkrankungen

Selten: Ödeme, Kältegefühl.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Anaphylaxie.

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Somnolenz.
Häufig: Sedierung, Nervosität, Appetitlosigkeit.
Gelegentlich: Euphorie, Amnesie, Insomnie, Halluzinationen, Agitiertheit.
Sehr selten: Wahnideen, Erregungszustände, Asthenie, Depression, Angstzustände, Konfusionszustände, Störung der Sexualfunktion, Entzugserscheinungen.

Andere Nebenwirkungen

Häufigkeit unbekannt (kann nicht aus den vorhandenen Daten abgeschätzt werden):
Langzeitbehandlung mit Fentanyl kann zu Gewöhnung, physischer und psychischer Abhängigkeit führen. Opioid-Entzugserscheinungen (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Angstzustände und Schüttelfrost) können bei Patienten nach einer Umstellung von zuvor verschriebenen Opioid-Analgetika auf *Fentanyl-ratiopharm* oder nach abruptem Abbruch der Therapie auftreten.

4.9 Überdosierung

Symptome

Die Symptome einer Fentanyl-Überdosierung sind eine Verstärkung seiner pharmakologischen Wirkungen, z. B. Lethargie, Koma, Atemdepression mit Cheyne-Stokes-Atmung und/oder Cyanose. Andere Symptome können Hypothermie, verminderter Muskeltonus, Bradykardie, Hypotonie sein. Anzeichen von Toxizität sind tiefe Sedierung, Ataxie, Miose, Krämpfe und Atemdepression, die das Hauptsymptom 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.

Für Erwachsene wird eine Initialdosis von 0,4-2 mg Naloxonhydrochlorid intravenös empfohlen. Bei Bedarf kann eine ähnliche Dosis alle zwei bis drei Minuten injiziert, oder als kontinuierliche Infusion in Form von 2 mg in 500 ml Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) verabreicht werden. Die Infusionsrate sollte sich nach der zuvor verabreichten Bolus-Injektion und dem individuellen Ansprechen des Patienten richten. Ist eine intravenöse Verabreichung nicht möglich, kann Naloxonhydrochlorid auch intramuskulär oder subkutan gegeben werden. Nach intramuskulärer oder subkutaner Verabreichung erfolgt der Wirkungseintritt langsamer als nach intravenöser Gabe. Die intramuskuläre Verabreichung wird länger andauern als die intravenöse Verabreichung. Atemdepression aufgrund einer Überdosierung kann länger andauern als die Wirkung des Opioidantagonisten. Wenn die narkotische Wirkung nachlässt, können akute Schmerzen und die Freisetzung von Katecholaminen auftreten. Eine Intensivbehandlung kann – abhängig vom klinischen Zustand des Patienten – notwendig sein. Wenn eine schwere und 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: 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach dem Aufkleben von *Fentanyl-ratiopharm* wird Fentanyl kontinuierlich über einen Zeitraum von 72 Stunden 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 *Fentanyl-ratiopharm* steigen die Fentanyl-Serumspiegel allmählich an, erreichen normalerweise 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 Plasmaprotein-Bindung von Fentanyl beträgt 84 %.

Biotransformation

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

Elimination

Nach dem Abbruch der Therapie mit *Fentanyl-ratiopharm* nehmen die Fentanyl-Serumkonzentrationen allmählich ab – ungefähr um 50 % in 13-22 Stunden bei Erwachsenen und in 22-25 Stunden bei Kindern.

Die fortgesetzte Resorption von Fentanyl durch die Haut erklärt die langsamere Abnahme des Wirkstoffs aus dem Serum, als nach einer intravenösen Infusion.

Rund 75 % von Fentanyl werden, meist in Form von Metaboliten, in den Urin, weniger als 10 % werden unverändert ausgeschieden. Ungefähr 9 % der Dosis werden, primär als Metaboliten, in den Fäces gefunden.

Pharmakokinetik in besonderen Patientengruppen

Bei älteren und geschwächten Patienten kann die Clearance verringert sein, was zu einer verlängerten Halbwertszeit von Fentanyl führt.

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen könnte die Clearance von Fentanyl auf Grund von Veränderungen der Plasmaproteine und der metabolischen Clearance verändert sein und somit zu erhöhten Serum-Konzentrationen führen.

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.

Tier-Studien an Ratten haben eine reduzierte Fertilität, sowie eine erhöhte Mortalität der Föten gezeigt. Teratogene Effekte konnten jedoch nicht nachgewiesen werden.

Langzeituntersuchungen zum kanzerogenen Potential wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Klebeschicht (Matrix)

Poly[(2-ethylhexyl)acrylat-co-(2-hydroxyethyl)acrylat-co-methylacrylat]

Trägerfolie

Polypropylenfolie
blaue Drucktinte

Abziehfolie

Poly(ethylenterephthalat)folie (silikonisiert)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jedes transdermale Pflaster ist in einen separaten Beutel verpackt.
Die Verbundfolie enthält von außen nach innen folgende Schichten:
beschichtetes Papier, low density Polyethylen-Folie, Aluminium-Folie, Surlyn (thermoplastisches Ethylen-Methacrylsäure-Copolymer).

Packung mit 3, 5, 10 oder 20 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.
Benutzte transdermale Pflaster sollten mit der Klebefläche nach innen zusammengefaltet und weggeworfen oder, wenn möglich, in die Apotheke zurückgebracht werden.
Unbenutzte Pflaster sollten weggeworfen oder in die Apotheke zurückgebracht werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}
{Tel.-Nr.}
{Fax-Nr.}
{e-mail}

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

[ist national auszufüllen]

10. STAND DER INFORMATION

{MM/YYYY}

[ist national auszufüllen]

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fentanyl-ratiopharm 75 µg/h TTS und zugehörige Namen (siehe Annex I)

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes transdermale Pflaster setzt 75 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde frei. Jedes transdermale Pflaster mit 22,5 cm² Absorptionsfläche enthält 12,375 mg Fentanyl.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Pflaster

Transparentes farbloses Pflaster mit dem blauen Aufdruck „fentanyl 75 µg/h“ auf der Trägerfolie.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung erfolgt individuell auf der Basis der Vorbehandlung des Patienten mit Opioiden und unter Berücksichtigung

- einer möglichen Toleranzentwicklung
- des aktuellen Allgemeinzustands, des Krankheitsbildes des Patienten und
- des Schweregrades der Störung

Die erforderliche Fentanyl-Dosierung wird individuell angepasst und muss regelmäßig nach jeder Verabreichung überprüft werden.

Patienten die erstmals mit Opioiden behandelt werden

Es sind Pflaster mit einer Freisetzungsrate von 12,5 Mikrogramm/h erhältlich, die zur Ersteinstellung verwendet werden sollten. Bei sehr alten oder schwachen Patienten ist es aufgrund ihrer bekannten Empfindlichkeit gegenüber Opioidbehandlungen nicht empfehlenswert eine Opioidbehandlung mit *Fentanyl-ratiopharm* zu beginnen. In diesen Fällen sollte die Therapie vorzugsweise mit niedrigen Dosen von schnellfreisetzendem Morphin begonnen werden und nach Feststellung der optimalen Dosierung *Fentanyl-ratiopharm* verordnet werden.

Umstellung von anderen Opioiden

Bei der Umstellung der Therapie von oralen oder parenteralen Opioiden auf Fentanyl, sollte die Initialdosis wie folgt berechnet werden:

1. Die Menge der in den letzten 24 Stunden benötigten Analgetika sollte ermittelt 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)
 a) unter Verwendung von Tabelle 3 bei Patienten unter stabiler und gut verträglicher Opioidtherapie (Umstellungsverhältnis von oralem Morphin zu transdermalem Fentanyl 100:1)

Tabelle 1: 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
Oxycodon	10-15	20-30
Methadon	10	20
Levorphanol	2	4
Oxymorphin	1	10 (rektal)
Diamorphin	5	60
Pethidin	75	-
Codein	-	200
Buprenorphin	0,4	0,8 (sublingual)
Ketobemidon	10	20-30

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

Orale Morphin-Dosis (mg/24 h)	Transdermale Fentanyl-Freisetzung (Mikrogramm/h)
< 44	12,5
45-134	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1035-1124	300

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

Orale Morphin-Dosis (mg/24 h)	Transdermale Fentanyl-Freisetzung (Mikrogramm/h)
< 60	12,5
60-89	25
90-149	50
150-209	75
210-269	100
270-329	125
330-389	150
390-449	175

450-509	200
510-569	225
570-629	250
630-689	275
690-749	300

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

Die initiale Evaluierung der maximalen analgetischen Wirkung von *Fentanyl-ratiopharm* 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-ratiopharm* erhält der Patient noch sein bis dahin verabreichtes Analgetikum in der bisherigen Dosis; in den nächsten 12 Stunden bedarfsorientiert.

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 12,5 Mikrogramm/h sind erhältlich und 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 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 Schmerzdurchbrüche zu verhindern. Zusätzliche oder alternative Methoden der Schmerzbekämpfung oder alternative Verabreichung von Opioiden sollten in Betracht gezogen werden, wenn eine *Fentanyl-ratiopharm*-Dosis von 300 Mikrogramm/Stunde überschritten wird.

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

Umstellung oder Beendigung 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.

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. Um die Haare zu entfernen sollte eine Schere anstelle eines Rasierers verwendet werden.

Vor dem Aufkleben sollte die Haut vorsichtig mit sauberem Wasser (keine Reinigungsmittel verwenden!) gereinigt und gut abgetrocknet werden. Das Pflaster wird dann mit leichtem Druck der flachen Hand (ca. 30 Sekunden lang) aufgeklebt. Es sollte darauf geachtet werden, dass die zu beklebende Hautstelle keine Mikroläsionen (z. B. durch Bestrahlung oder Rasur) und Hautirritationen aufweist.

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 bis zu einem Punkt führen, an dem eine weitere Steigerung nicht mehr möglich ist.

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. Es muss jeweils eine neue Hautstelle gewählt werden. Jedes Hautareal sollte erst 7 Tage nach Entfernen des Pflasters erneut benutzt werden. Der analgetische Effekt kann nach Entfernung des Pflasters für einige Zeit bestehen bleiben. Wenn sich nach Abziehen des Pflasters Rückstände auf der Haut befinden, können diese mit reichlich Seife und Wasser entfernt werden. Die Reinigung darf keinesfalls mit Alkohol oder anderen Lösungsmitteln durchgeführt werden, da diese – bedingt durch die Pflasterwirkung – durch die Haut penetrieren könnten.

Pädiatrische Patienten

Die Erfahrung bei Kindern unter 12 Jahren ist begrenzt. *Fentanyl-ratiopharm* sollte bei dieser Altersgruppe nicht eingesetzt werden.

Anwendung bei älteren Patienten

Ältere Patienten sollten sorgfältig beobachtet und, wenn nötig, die Dosierung reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Akute oder postoperative Schmerzen, da eine Dositration bei kurzzeitiger Anwendung nicht möglich ist.
- Schwere Beeinträchtigung des zentralen Nervensystems.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Arzneimittel sollte nur im Zusammenhang mit einer integrierten Schmerztherapie angewendet werden, in denen der Patient angemessen medizinisch, sozial und psychologisch betreut wird.

Eine Behandlung mit *Fentanyl-ratiopharm* sollte nur von Ärzten eingeleitet werden, die mit der Pharmakokinetik von transdermalen Fentanyl Pflastern und mit dem Risiko für schwere Hypoventilation vertraut sind.

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-Tumor-bedingten Schmerzen könnte es vorteilhaft sein, die Behandlung mit schnellfreisetzenden starken Opioiden (z. B. Morphin) zu beginnen und nach Feststellung der Wirkung und der optimalen Dosierung des starken Opioids *Fentanyl-ratiopharm* zu verordnen.

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

Falls höhere Dosen als 500 mg Morphin-Äquivalent benötigt werden, sollte die Opioidbehandlung Neubewertet werden.

Die häufigsten Nebenwirkungen nach Verabreichung üblicher Dosen sind Schläfrigkeit, Verwirrungszustände, Übelkeit, Erbrechen und Obstipation. Die erstgenannten sind vorübergehend und die Ursache sollte untersucht werden, falls die Symptome anhalten. Obstipation hingegen hält während der Behandlung an. All diese Effekte sind vorhersehbar und sollten daher berücksichtigt werden um die Behandlung zu optimieren, insbesondere die Obstipation. Oft sind Abhilfemaßnahmen erforderlich (siehe Abschnitt 4.8).

Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin, Nalbuphin oder Pentazocin wird nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.5).

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 stillen.

Atemdepression

Wie mit allen potenten Opioiden können einige Patienten unter *Fentanyl-ratiopharm* eine Atemdepression erfahren. 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 Fentanyl-Dosis. ZNS-aktive Arzneimittel können die Atemdepression verschlechtern (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten mit bestehender Atemdepression darf Fentanyl nur vorsichtig und in reduzierter Dosis angewendet werden.

Chronische Lungenerkrankungen

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

Abhängigkeit

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden können sich Toleranz, physische und psychische Abhängigkeit entwickeln, was jedoch bei Schmerztherapien in Zusammenhang mit Krebserkrankungen selten der Fall ist.

Erhöhter intrakranieller Druck

Fentanyl-ratiopharm sollte bei Patienten, die insbesondere anfällig für intrakranielle Effekte einer CO₂-Retention sein können, wie solche mit evidentem intrakraniell Druck, eingeschränktem Bewusstsein oder Koma, mit Vorsicht angewendet werden.

Herzkrankungen

Opioide können Hypotonie verursachen, speziell bei Patienten mit Hypovolämie. Vorsicht ist daher geboten bei der Behandlung von Patienten mit Hypotonie und/oder Patienten mit Hypovolämie. Fentanyl kann eine Bradykardie verursachen. *Fentanyl-ratiopharm* sollte bei Patienten mit Bradyarrhythmien nur mit Vorsicht angewendet werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Fentanyl wird in der Leber zu inaktiven Metaboliten metabolisiert, sodass Patienten mit einer Lebererkrankung eine verlangsamte Elimination aufweisen können. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten daher sorgfältig beobachtet und die Dosis, wenn nötig, reduziert werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Weniger als 10 % Fentanyl werden unverändert über die Nieren ausgeschieden. Im Gegensatz zu Morphin werden keine bekannten aktiven Metaboliten über die Nieren ausgeschieden. Daten von

Patienten mit Nierenversagen, die mit intravenösem Fentanyl behandelt wurden, legen nahe, dass das Verteilungsvolumen von Fentanyl durch Dialyse verändert werden könnte. Dies könnte die Serumkonzentrationen beeinflussen. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten, wenn sie mit dem transdermalen Fentanylpflaster behandelt werden, sorgfältig auf Anzeichen einer Intoxikation mit Fentanyl beobachtet und die Dosis nötigenfalls reduziert werden.

Patienten mit Fieber/äußere Wärmeanwendung

Eine signifikant erhöhte Körpertemperatur kann die Fentanylresorption möglicherweise verstärken. Patienten, die Fieber entwickeln, sollten deshalb auf Opioid-Nebenwirkungen hin überwacht werden. Die Applikationsstelle sollte nicht äußeren Wärmequellen ausgesetzt werden, z. B. Sauna.

Ältere Patienten

Aus Daten von Studien mit intravenöser Verabreichung von Fentanyl zeigt sich, dass ältere Patienten eine reduzierte Clearance und eine verlängerte Halbwertszeit aufweisen. Darüberhinaus können ältere Patienten möglicherweise empfindlicher auf den Wirkstoff reagieren als jüngere Patienten. Studien mit transdermalen Fentanyl Pflaster bei älteren Patienten zeigten jedoch eine Pharmakokinetik von Fentanyl, die nicht signifikant von der jüngerer Patienten abwich, obwohl die Serumkonzentrationen zu einem Anstieg tendierten. Ältere oder kachektische Patienten sollten sorgfältig überwacht werden und die Dosis, sofern erforderlich, reduziert werden.

Pädiatrische Patienten

Aufgrund der begrenzten Erfahrung bei Kindern unter 12 Jahren sollte *Fentanyl-ratiopharm* bei dieser Altersgruppe nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

Stillzeit

Da Fentanyl in die Muttermilch übergeht, sollte das Stillen während der Behandlung mit *Fentanyl-ratiopharm* unterbrochen werden (siehe auch Abschnitt 4.6).

Patienten mit Myasthenia gravis

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

Wechselwirkungen

Eine Kombination mit Barbitursäurederivaten, Buprenorphin, Nalbuphin und Pentazocin sollte generell vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Barbitursäurederivaten sollte vermieden werden, da die atemdepressive Wirkung von Fentanyl erhöht werden kann.

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

Die gleichzeitige Anwendung anderer ZNS-dämpfender Substanzen kann zusätzlich dämpfende Wirkungen hervorrufen und Hypoventilation, Hypotonie sowie erhebliche Sedierung oder Koma können auftreten. Die genannten ZNS-dämpfenden Substanzen beinhalten:

- Opioide
- Anxiolytika und Tranquilizer
- Hypnotika
- Allgemein-Anästhetika
- Phenothiazine
- Muskelrelaxanzien
- sedierende Antihistaminika

- alkoholische Getränke

Daher erfordert die gleichzeitige Anwendung der oben erwähnten Arzneimittel und Wirkstoffe eine Überwachung des Patienten.

Es wurde berichtet, dass MAO-Hemmer die Wirkung von stark wirksamen Schmerzmitteln verstärken, besonders bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Daher sollte Fentanyl innerhalb von 14 Tagen nach Beendigung der Behandlung mit MAO-Hemmern nicht angewendet werden.

Fentanyl, ein Arzneistoff mit hoher Clearance, wird rasch und extensiv, hauptsächlich von CYP3A4, metabolisiert. Itraconazol (ein potenter CYP3A4-Inhibitor) zeigte bei einer oral verabreichten Dosis von 200 mg/Tag über 4 Tage keinen signifikanten Effekt auf die Pharmakokinetik von intravenös verabreichtem Fentanyl. Bei einzelnen Personen wurden jedoch erhöhte Plasmakonzentrationen beobachtet. Orale Anwendung von Ritonavir (einer der potentesten CYP3A4-Inhibitoren) reduzierte die Clearance von intravenös verabreichtem Fentanyl um zwei Drittel und verdoppelte die Halbwertszeit. Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ritonavir) 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 sind besondere Vorsicht und Überwachung des Patienten erforderlich. Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir oder anderen potenten CYP3A4-Inhibitoren mit transdermale Fentanyl wird nicht empfohlen, es sei denn, der Patient wird sorgfältig überwacht.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Die Sicherheit von Fentanyl in der Schwangerschaft wurde nicht nachgewiesen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Deshalb sollte Fentanyl während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es unbedingt erforderlich ist.

Eine Langzeitbehandlung während der Schwangerschaft kann zu Entzugserscheinungen beim Neugeborenen führen.

Fentanyl sollte während der Wehen und der Geburt (einschließlich Kaiserschnitt) nicht angewendet werden, da Fentanyl die Plazenta passiert und zu einer Atemdepression beim Neugeborenen führen kann.

Fentanyl geht in die Muttermilch über und kann Sedierung und Atemdepression beim Säugling hervorrufen. Daher soll während der Behandlung und nach dem Entfernen von *Fentanyl-ratiopharm* mindestens 72 Stunden lang nicht gestillt werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

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

Fentanyl-ratiopharm hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dies ist besonders zu Beginn einer Behandlung, bei jeder Dosisänderung sowie bei Kombination mit Alkohol oder Tranquilizern 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 erlaubt ist.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Sehr selten ($< 1/10.000$)

Die schwerwiegendste Nebenwirkung von Fentanyl ist Atemdepression.

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Tachykardie, Bradykardie.

Selten: Arrhythmie.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerz, Schwindel.
Gelegentlich: Tremor, Parästhesie, Sprachstörungen.
Sehr selten: Ataxie, Krampfanfälle (einschließlich klonischer und Grand mal-Anfälle).

Augenerkrankungen

Sehr selten: Amblyopie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe, Hypoventilation.
Sehr selten: Atemdepression, Apnoe.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen, Obstipation.
Häufig: Xerostomie, Dyspepsie.
Gelegentlich: Diarrhoe.
Selten: Schluckauf.
Sehr selten: schmerzhaftes Flatulenz, Ileus.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Harnretention.
Sehr selten: Cystalgie, Oligurie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Schwitzen, Pruritus.
Häufig: Hautreaktionen an der Anwendungsstelle.
Gelegentlich: Exanthem, Erythem.
Ausschlag, Erytheme und Pruritus verschwinden normalerweise innerhalb von einem Tag nach Entfernen des Pflasters.

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Hypertonie, Hypotonie.
Selten: Vasodilatation.

Allgemeine Erkrankungen

Selten: Ödeme, Kältegefühl.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Anaphylaxie.

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Somnolenz.
Häufig: Sedierung, Nervosität, Appetitlosigkeit.
Gelegentlich: Euphorie, Amnesie, Insomnie, Halluzinationen, Agitiertheit.
Sehr selten: Wahnideen, Erregungszustände, Asthenie, Depression, Angstzustände, Konfusionszustände, Störung der Sexualfunktion, Entzugserscheinungen.

Andere Nebenwirkungen

Häufigkeit unbekannt (kann nicht aus den vorhandenen Daten abgeschätzt werden):
Langzeitbehandlung mit Fentanyl kann zu Gewöhnung, physischer und psychischer Abhängigkeit führen. Opioid-Entzugserscheinungen (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Angstzustände und Schüttelfrost) können bei Patienten nach einer Umstellung von zuvor verschriebenen Opioid-Analgetika auf *Fentanyl-ratiopharm* oder nach abruptem Abbruch der Therapie auftreten.

4.9 Überdosierung

Symptome

Die Symptome einer Fentanyl-Überdosierung sind eine Verstärkung seiner pharmakologischen Wirkungen, z. B. Lethargie, Koma, Atemdepression mit Cheyne-Stokes-Atmung und/oder Cyanose. Andere Symptome können Hypothermie, verminderter Muskeltonus, Bradykardie, Hypotonie sein. Anzeichen von Toxizität sind tiefe Sedierung, Ataxie, Miose, Krämpfe und Atemdepression, die das Hauptsymptom 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.

Für Erwachsene wird eine Initialdosis von 0,4-2 mg Naloxonhydrochlorid intravenös empfohlen. Bei Bedarf kann eine ähnliche Dosis alle zwei bis drei Minuten injiziert, oder als kontinuierliche Infusion in Form von 2 mg in 500 ml Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) verabreicht werden. Die Infusionsrate sollte sich nach der zuvor verabreichten Bolus-Injektion und dem individuellen Ansprechen des Patienten richten. Ist eine intravenöse Verabreichung nicht möglich, kann Naloxonhydrochlorid auch intramuskulär oder subkutan gegeben werden. Nach intramuskulärer oder subkutaner Verabreichung erfolgt der Wirkungseintritt langsamer als nach intravenöser Gabe. Die intramuskuläre Verabreichung wird länger andauern als die intravenöse Verabreichung. Atemdepression aufgrund einer Überdosierung kann länger andauern als die Wirkung des Opioidantagonisten. Wenn die narkotische Wirkung nachlässt, können akute Schmerzen und die Freisetzung von Katecholaminen auftreten. Eine Intensivbehandlung kann – abhängig vom klinischen Zustand des Patienten – notwendig sein. Wenn eine schwere und 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: 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach dem Aufkleben von *Fentanyl-ratiopharm* wird Fentanyl kontinuierlich über einen Zeitraum von 72 Stunden 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 *Fentanyl-ratiopharm* steigen die Fentanyl-Serumspiegel allmählich an, erreichen normalerweise 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 Plasmaprotein-Bindung von Fentanyl beträgt 84 %.

Biotransformation

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

Elimination

Nach dem Abbruch der Therapie mit *Fentanyl-ratiopharm* nehmen die Fentanyl-Serumkonzentrationen allmählich ab – ungefähr um 50 % in 13-22 Stunden bei Erwachsenen und in 22-25 Stunden bei Kindern.

Die fortgesetzte Resorption von Fentanyl durch die Haut erklärt die langsamere Abnahme des Wirkstoffs aus dem Serum, als nach einer intravenösen Infusion.

Rund 75 % von Fentanyl werden, meist in Form von Metaboliten, in den Urin, weniger als 10 % werden unverändert ausgeschieden. Ungefähr 9 % der Dosis werden, primär als Metaboliten, in den Fäces gefunden.

Pharmakokinetik in besonderen Patientengruppen

Bei älteren und geschwächten Patienten kann die Clearance verringert sein, was zu einer verlängerten Halbwertszeit von Fentanyl führt.

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen könnte die Clearance von Fentanyl auf Grund von Veränderungen der Plasmaproteine und der metabolischen Clearance verändert sein und somit zu erhöhten Serum-Konzentrationen führen.

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.

Tier-Studien an Ratten haben eine reduzierte Fertilität, sowie eine erhöhte Mortalität der Föten gezeigt. Teratogene Effekte konnten jedoch nicht nachgewiesen werden.

Langzeituntersuchungen zum kanzerogenen Potential wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Klebeschicht (Matrix)

Poly[(2-ethylhexyl)acrylat-co-(2-hydroxyethyl)acrylat-co-methylacrylat]

Trägerfolie

Polypropylenfolie
blaue Drucktinte

Abziehfolie

Poly(ethylenterephthalat)folie (silikonisiert)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jedes transdermale Pflaster ist in einen separaten Beutel verpackt.
Die Verbundfolie enthält von außen nach innen folgende Schichten:
beschichtetes Papier, low density Polyethylen-Folie, Aluminium-Folie, Surlyn (thermoplastisches Ethylen-Methacrylsäure-Copolymer).

Packung mit 3, 5, 10 oder 20 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.
Benutzte transdermale Pflaster sollten mit der Klebefläche nach innen zusammengefaltet und weggeworfen oder, wenn möglich, in die Apotheke zurückgebracht werden.
Unbenutzte Pflaster sollten weggeworfen oder in die Apotheke zurückgebracht werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}
{Tel.-Nr.}
{Fax-Nr.}
{e-mail}

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

[ist national auszufüllen]

10. STAND DER INFORMATION

{MM/YYYY}

[ist national auszufüllen]

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fentanyl-ratiopharm 100 µg/h TTS und zugehörige Namen (siehe Annex I)

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes transdermale Pflaster setzt 100 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde frei. Jedes transdermale Pflaster mit 30 cm² Absorptionsfläche enthält 16,5 mg Fentanyl.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Pflaster

Transparentes farbloses Pflaster mit dem blauen Aufdruck „fentanyl 100 µg/h“ auf der Trägerfolie.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung erfolgt individuell auf der Basis der Vorbehandlung des Patienten mit Opioiden und unter Berücksichtigung

- einer möglichen Toleranzentwicklung
- des aktuellen Allgemeinzustands, des Krankheitsbildes des Patienten und
- des Schweregrades der Störung

Die erforderliche Fentanyl-Dosierung wird individuell angepasst und muss regelmäßig nach jeder Verabreichung überprüft werden.

Patienten die erstmals mit Opioiden behandelt werden

Es sind Pflaster mit einer Freisetzungsrate von 12,5 Mikrogramm/h erhältlich, die zur Ersteinstellung verwendet werden sollten. Bei sehr alten oder schwachen Patienten ist es aufgrund ihrer bekannten Empfindlichkeit gegenüber Opioidbehandlungen nicht empfehlenswert eine Opioidbehandlung mit *Fentanyl-ratiopharm* zu beginnen. In diesen Fällen sollte die Therapie vorzugsweise mit niedrigen Dosen von schnellfreisetzendem Morphin begonnen werden und nach Feststellung der optimalen Dosierung *Fentanyl-ratiopharm* verordnet werden.

Umstellung von anderen Opioiden

Bei der Umstellung der Therapie von oralen oder parenteralen Opioiden auf Fentanyl, sollte die Initialdosis wie folgt berechnet werden:

1. Die Menge der in den letzten 24 Stunden benötigten Analgetika sollte ermittelt 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)
- a) unter Verwendung von Tabelle 3 bei Patienten unter stabiler und gut verträglicher Opioidtherapie (Umstellungsverhältnis von oralem Morphin zu transdermalem Fentanyl 100:1)

Tabelle 1: 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
Oxycodon	10-15	20-30
Methadon	10	20
Levorphanol	2	4
Oxymorphin	1	10 (rektal)
Diamorphin	5	60
Pethidin	75	-
Codein	-	200
Buprenorphin	0,4	0,8 (sublingual)
Ketobemidon	10	20-30

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

Orale Morphin-Dosis (mg/24 h)	Transdermale Fentanyl-Freisetzung (Mikrogramm/h)
< 44	12,5
45-134	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1035-1124	300

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

Orale Morphin-Dosis (mg/24 h)	Transdermale Fentanyl-Freisetzung (Mikrogramm/h)
< 60	12,5
60-89	25
90-149	50
150-209	75
210-269	100
270-329	125
330-389	150
390-449	175

450-509	200
510-569	225
570-629	250
630-689	275
690-749	300

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

Die initiale Evaluierung der maximalen analgetischen Wirkung von *Fentanyl-ratiopharm* 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-ratiopharm* erhält der Patient noch sein bis dahin verabreichtes Analgetikum in der bisherigen Dosis; in den nächsten 12 Stunden bedarfsorientiert.

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 12,5 Mikrogramm/h sind erhältlich und 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 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 Schmerzdurchbrüche zu verhindern. Zusätzliche oder alternative Methoden der Schmerzbekämpfung oder alternative Verabreichung von Opioiden sollten in Betracht gezogen werden, wenn eine *Fentanyl-ratiopharm*-Dosis von 300 Mikrogramm/Stunde überschritten wird.

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

Umstellung oder Beendigung 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.

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. Um die Haare zu entfernen sollte eine Schere anstelle eines Rasierers verwendet werden.

Vor dem Aufkleben sollte die Haut vorsichtig mit sauberem Wasser (keine Reinigungsmittel verwenden!) gereinigt und gut abgetrocknet werden. Das Pflaster wird dann mit leichtem Druck der flachen Hand (ca. 30 Sekunden lang) aufgeklebt. Es sollte darauf geachtet werden, dass die zu beklebende Hautstelle keine Mikroläsionen (z. B. durch Bestrahlung oder Rasur) und Hautirritationen aufweist.

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 bis zu einem Punkt führen, an dem eine weitere Steigerung nicht mehr möglich ist.

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. Es muss jeweils eine neue Hautstelle gewählt werden. Jedes Hautareal sollte erst 7 Tage nach Entfernen des Pflasters erneut benutzt werden. Der analgetische Effekt kann nach Entfernung des Pflasters für einige Zeit bestehen bleiben. Wenn sich nach Abziehen des Pflasters Rückstände auf der Haut befinden, können diese mit reichlich Seife und Wasser entfernt werden. Die Reinigung darf keinesfalls mit Alkohol oder anderen Lösungsmitteln durchgeführt werden, da diese – bedingt durch die Pflasterwirkung – durch die Haut penetrieren könnten.

Pädiatrische Patienten

Die Erfahrung bei Kindern unter 12 Jahren ist begrenzt. *Fentanyl-ratiopharm* sollte bei dieser Altersgruppe nicht eingesetzt werden.

Anwendung bei älteren Patienten

Ältere Patienten sollten sorgfältig beobachtet und, wenn nötig, die Dosierung reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Akute oder postoperative Schmerzen, da eine Dositration bei kurzzeitiger Anwendung nicht möglich ist.
- Schwere Beeinträchtigung des zentralen Nervensystems.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Arzneimittel sollte nur im Zusammenhang mit einer integrierten Schmerztherapie angewendet werden, in denen der Patient angemessen medizinisch, sozial und psychologisch betreut wird.

Eine Behandlung mit *Fentanyl-ratiopharm* sollte nur von Ärzten eingeleitet werden, die mit der Pharmakokinetik von transdermalen Fentanyl Pflastern und mit dem Risiko für schwere Hypoventilation vertraut sind.

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-Tumor-bedingten Schmerzen könnte es vorteilhaft sein, die Behandlung mit schnellfreisetzenden starken Opioiden (z. B. Morphin) zu beginnen und nach Feststellung der Wirkung und der optimalen Dosierung des starken Opioids *Fentanyl-ratiopharm* zu verordnen.

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

Falls höhere Dosen als 500 mg Morphin-Äquivalent benötigt werden, sollte die Opioidbehandlung Neubewertet werden.

Die häufigsten Nebenwirkungen nach Verabreichung üblicher Dosen sind Schläfrigkeit, Verwirrungszustände, Übelkeit, Erbrechen und Obstipation. Die erstgenannten sind vorübergehend und die Ursache sollte untersucht werden, falls die Symptome anhalten. Obstipation hingegen hält während der Behandlung an. All diese Effekte sind vorhersehbar und sollten daher berücksichtigt werden um die Behandlung zu optimieren, insbesondere die Obstipation. Oft sind Abhilfemaßnahmen erforderlich (siehe Abschnitt 4.8).

Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin, Nalbuphin oder Pentazocin wird nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.5).

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 stillen.

Atemdepression

Wie mit allen potenten Opioiden können einige Patienten unter *Fentanyl-ratiopharm* eine Atemdepression erfahren. 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 Fentanyl-Dosis. ZNS-aktive Arzneimittel können die Atemdepression verschlechtern (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten mit bestehender Atemdepression darf Fentanyl nur vorsichtig und in reduzierter Dosis angewendet werden.

Chronische Lungenerkrankungen

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

Abhängigkeit

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden können sich Toleranz, physische und psychische Abhängigkeit entwickeln, was jedoch bei Schmerztherapien in Zusammenhang mit Krebserkrankungen selten der Fall ist.

Erhöhter intrakranieller Druck

Fentanyl-ratiopharm sollte bei Patienten, die insbesondere anfällig für intrakranielle Effekte einer CO₂-Retention sein können, wie solche mit evidentem intrakraniell Druck, eingeschränktem Bewusstsein oder Koma, mit Vorsicht angewendet werden.

Herzerkrankungen

Opioide können Hypotonie verursachen, speziell bei Patienten mit Hypovolämie. Vorsicht ist daher geboten bei der Behandlung von Patienten mit Hypotonie und/oder Patienten mit Hypovolämie. Fentanyl kann eine Bradykardie verursachen. *Fentanyl-ratiopharm* sollte bei Patienten mit Bradyarrhythmien nur mit Vorsicht angewendet werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Fentanyl wird in der Leber zu inaktiven Metaboliten metabolisiert, sodass Patienten mit einer Lebererkrankung eine verlangsamte Elimination aufweisen können. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten daher sorgfältig beobachtet und die Dosis, wenn nötig, reduziert werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Weniger als 10 % Fentanyl werden unverändert über die Nieren ausgeschieden. Im Gegensatz zu Morphin werden keine bekannten aktiven Metaboliten über die Nieren ausgeschieden. Daten von

Patienten mit Nierenversagen, die mit intravenösem Fentanyl behandelt wurden, legen nahe, dass das Verteilungsvolumen von Fentanyl durch Dialyse verändert werden könnte. Dies könnte die Serumkonzentrationen beeinflussen. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten, wenn sie mit dem transdermalen Fentanylpflaster behandelt werden, sorgfältig auf Anzeichen einer Intoxikation mit Fentanyl beobachtet und die Dosis nötigenfalls reduziert werden.

Patienten mit Fieber/äußere Wärmeanwendung

Eine signifikant erhöhte Körpertemperatur kann die Fentanylresorption möglicherweise verstärken. Patienten, die Fieber entwickeln, sollten deshalb auf Opioid-Nebenwirkungen hin überwacht werden. Die Applikationsstelle sollte nicht äußeren Wärmequellen ausgesetzt werden, z. B. Sauna.

Ältere Patienten

Aus Daten von Studien mit intravenöser Verabreichung von Fentanyl zeigt sich, dass ältere Patienten eine reduzierte Clearance und eine verlängerte Halbwertszeit aufweisen. Darüberhinaus können ältere Patienten möglicherweise empfindlicher auf den Wirkstoff reagieren als jüngere Patienten. Studien mit transdermalen Fentanyl Pflaster bei älteren Patienten zeigten jedoch eine Pharmakokinetik von Fentanyl, die nicht signifikant von der jüngerer Patienten abwich, obwohl die Serumkonzentrationen zu einem Anstieg tendierten. Ältere oder kachektische Patienten sollten sorgfältig überwacht werden und die Dosis, sofern erforderlich, reduziert werden.

Pädiatrische Patienten

Aufgrund der begrenzten Erfahrung bei Kindern unter 12 Jahren sollte *Fentanyl-ratiopharm* bei dieser Altersgruppe nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

Stillzeit

Da Fentanyl in die Muttermilch übergeht, sollte das Stillen während der Behandlung mit *Fentanyl-ratiopharm* unterbrochen werden (siehe auch Abschnitt 4.6).

Patienten mit Myasthenia gravis

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

Wechselwirkungen

Eine Kombination mit Barbitursäurederivaten, Buprenorphin, Nalbuphin und Pentazocin sollte generell vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Barbitursäurederivaten sollte vermieden werden, da die atemdepressive Wirkung von Fentanyl erhöht werden kann.

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

Die gleichzeitige Anwendung anderer ZNS-dämpfender Substanzen kann zusätzlich dämpfende Wirkungen hervorrufen und Hypoventilation, Hypotonie sowie erhebliche Sedierung oder Koma können auftreten. Die genannten ZNS-dämpfenden Substanzen beinhalten:

- Opioide
- Anxiolytika und Tranquilizer
- Hypnotika
- Allgemein-Anästhetika
- Phenothiazine
- Muskelrelaxanzien
- sedierende Antihistaminika

- alkoholische Getränke

Daher erfordert die gleichzeitige Anwendung der oben erwähnten Arzneimittel und Wirkstoffe eine Überwachung des Patienten.

Es wurde berichtet, dass MAO-Hemmer die Wirkung von stark wirksamen Schmerzmitteln verstärken, besonders bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Daher sollte Fentanyl innerhalb von 14 Tagen nach Beendigung der Behandlung mit MAO-Hemmern nicht angewendet werden.

Fentanyl, ein Arzneistoff mit hoher Clearance, wird rasch und extensiv, hauptsächlich von CYP3A4, metabolisiert. Itraconazol (ein potenter CYP3A4-Inhibitor) zeigte bei einer oral verabreichten Dosis von 200 mg/Tag über 4 Tage keinen signifikanten Effekt auf die Pharmakokinetik von intravenös verabreichtem Fentanyl. Bei einzelnen Personen wurden jedoch erhöhte Plasmakonzentrationen beobachtet. Orale Anwendung von Ritonavir (einer der potentesten CYP3A4-Inhibitoren) reduzierte die Clearance von intravenös verabreichtem Fentanyl um zwei Drittel und verdoppelte die Halbwertszeit. Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ritonavir) 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 sind besondere Vorsicht und Überwachung des Patienten erforderlich. Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir oder anderen potenten CYP3A4-Inhibitoren mit transdermale Fentanyl wird nicht empfohlen, es sei denn, der Patient wird sorgfältig überwacht.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Die Sicherheit von Fentanyl in der Schwangerschaft wurde nicht nachgewiesen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Deshalb sollte Fentanyl während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es unbedingt erforderlich ist.

Eine Langzeitbehandlung während der Schwangerschaft kann zu Entzugserscheinungen beim Neugeborenen führen.

Fentanyl sollte während der Wehen und der Geburt (einschließlich Kaiserschnitt) nicht angewendet werden, da Fentanyl die Plazenta passiert und zu einer Atemdepression beim Neugeborenen führen kann.

Fentanyl geht in die Muttermilch über und kann Sedierung und Atemdepression beim Säugling hervorrufen. Daher soll während der Behandlung und nach dem Entfernen von *Fentanyl-ratiopharm* mindestens 72 Stunden lang nicht gestillt werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

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

Fentanyl-ratiopharm hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dies ist besonders zu Beginn einer Behandlung, bei jeder Dosisänderung sowie bei Kombination mit Alkohol oder Tranquilizern 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 erlaubt ist.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Sehr selten ($< 1/10.000$)

Die schwerwiegendste Nebenwirkung von Fentanyl ist Atemdepression.

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Tachykardie, Bradykardie.

Selten: Arrhythmie.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerz, Schwindel.
Gelegentlich: Tremor, Parästhesie, Sprachstörungen.
Sehr selten: Ataxie, Krampfanfälle (einschließlich klonischer und Grand mal-Anfälle).

Augenerkrankungen

Sehr selten: Amblyopie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe, Hypoventilation.
Sehr selten: Atemdepression, Apnoe.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen, Obstipation.
Häufig: Xerostomie, Dyspepsie.
Gelegentlich: Diarrhoe.
Selten: Schluckauf.
Sehr selten: schmerzhaftes Flatulenz, Ileus.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Harnretention.
Sehr selten: Cystalgie, Oligurie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Schwitzen, Pruritus.
Häufig: Hautreaktionen an der Anwendungsstelle.
Gelegentlich: Exanthem, Erythem.
Ausschlag, Erytheme und Pruritus verschwinden normalerweise innerhalb von einem Tag nach Entfernen des Pflasters.

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Hypertonie, Hypotonie.
Selten: Vasodilatation.

Allgemeine Erkrankungen

Selten: Ödeme, Kältegefühl.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Anaphylaxie.

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Somnolenz.
Häufig: Sedierung, Nervosität, Appetitlosigkeit.
Gelegentlich: Euphorie, Amnesie, Insomnie, Halluzinationen, Agitiertheit.
Sehr selten: Wahnideen, Erregungszustände, Asthenie, Depression, Angstzustände, Konfusionszustände, Störung der Sexualfunktion, Entzugserscheinungen.

Andere Nebenwirkungen

Häufigkeit unbekannt (kann nicht aus den vorhandenen Daten abgeschätzt werden):
Langzeitbehandlung mit Fentanyl kann zu Gewöhnung, physischer und psychischer Abhängigkeit führen. Opioid-Entzugserscheinungen (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Angstzustände und Schüttelfrost) können bei Patienten nach einer Umstellung von zuvor verschriebenen Opioid-Analgetika auf *Fentanyl-ratiopharm* oder nach abruptem Abbruch der Therapie auftreten.

4.9 Überdosierung

Symptome

Die Symptome einer Fentanyl-Überdosierung sind eine Verstärkung seiner pharmakologischen Wirkungen, z. B. Lethargie, Koma, Atemdepression mit Cheyne-Stokes-Atmung und/oder Cyanose. Andere Symptome können Hypothermie, verminderter Muskeltonus, Bradykardie, Hypotonie sein. Anzeichen von Toxizität sind tiefe Sedierung, Ataxie, Miose, Krämpfe und Atemdepression, die das Hauptsymptom 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.

Für Erwachsene wird eine Initialdosis von 0,4-2 mg Naloxonhydrochlorid intravenös empfohlen. Bei Bedarf kann eine ähnliche Dosis alle zwei bis drei Minuten injiziert, oder als kontinuierliche Infusion in Form von 2 mg in 500 ml Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) verabreicht werden. Die Infusionsrate sollte sich nach der zuvor verabreichten Bolus-Injektion und dem individuellen Ansprechen des Patienten richten. Ist eine intravenöse Verabreichung nicht möglich, kann Naloxonhydrochlorid auch intramuskulär oder subkutan gegeben werden. Nach intramuskulärer oder subkutaner Verabreichung erfolgt der Wirkungseintritt langsamer als nach intravenöser Gabe. Die intramuskuläre Verabreichung wird länger andauern als die intravenöse Verabreichung. Atemdepression aufgrund einer Überdosierung kann länger andauern als die Wirkung des Opioidantagonisten. Wenn die narkotische Wirkung nachlässt, können akute Schmerzen und die Freisetzung von Katecholaminen auftreten. Eine Intensivbehandlung kann – abhängig vom klinischen Zustand des Patienten – notwendig sein. Wenn eine schwere und 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: 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach dem Aufkleben von *Fentanyl-ratiopharm* wird Fentanyl kontinuierlich über einen Zeitraum von 72 Stunden durch die Haut resorbiert.

Aufgrund der Polymer-Matrix und der Diffusion des Fentanyls durch die Hautschichten bleibt die Freisetzungsrates relativ konstant.

Resorption

Nach der ersten Verabreichung von *Fentanyl-ratiopharm* steigen die Fentanyl-Serumspiegel allmählich an, erreichen normalerweise 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 Plasmaprotein-Bindung von Fentanyl beträgt 84 %.

Biotransformation

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

Elimination

Nach dem Abbruch der Therapie mit *Fentanyl-ratiopharm* nehmen die Fentanyl-Serumkonzentrationen allmählich ab – ungefähr um 50 % in 13-22 Stunden bei Erwachsenen und in 22-25 Stunden bei Kindern.

Die fortgesetzte Resorption von Fentanyl durch die Haut erklärt die langsamere Abnahme des Wirkstoffs aus dem Serum, als nach einer intravenösen Infusion.

Rund 75 % von Fentanyl werden, meist in Form von Metaboliten, in den Urin, weniger als 10 % werden unverändert ausgeschieden. Ungefähr 9 % der Dosis werden, primär als Metaboliten, in den Fäces gefunden.

Pharmakokinetik in besonderen Patientengruppen

Bei älteren und geschwächten Patienten kann die Clearance verringert sein, was zu einer verlängerten Halbwertszeit von Fentanyl führt.

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen könnte die Clearance von Fentanyl auf Grund von Veränderungen der Plasmaproteine und der metabolischen Clearance verändert sein und somit zu erhöhten Serum-Konzentrationen führen.

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.

Tier-Studien an Ratten haben eine reduzierte Fertilität, sowie eine erhöhte Mortalität der Föten gezeigt. Teratogene Effekte konnten jedoch nicht nachgewiesen werden.

Langzeituntersuchungen zum kanzerogenen Potential wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Klebeschicht (Matrix)

Poly[(2-ethylhexyl)acrylat-co-(2-hydroxyethyl)acrylat-co-methylacrylat]

Trägerfolie

Polypropylenfolie
blaue Drucktinte

Abziehfolie

Poly(ethylenterephthalat)folie (silikonisiert)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jedes transdermale Pflaster ist in einen separaten Beutel verpackt.
Die Verbundfolie enthält von außen nach innen folgende Schichten:
beschichtetes Papier, low density Polyethylen-Folie, Aluminium-Folie, Surlyn (thermoplastisches Ethylen-Methacrylsäure-Copolymer).

Packung mit 3, 5, 10 oder 20 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.
Benutzte transdermale Pflaster sollten mit der Klebefläche nach innen zusammengefaltet und weggeworfen oder, wenn möglich, in die Apotheke zurückgebracht werden.
Unbenutzte Pflaster sollten weggeworfen oder in die Apotheke zurückgebracht werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}
{Tel.-Nr.}
{Fax-Nr.}
{e-mail}

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

[ist national auszufüllen]

10. STAND DER INFORMATION

{MM/YYYY}

[ist national auszufüllen]

ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fentanyl-ratiopharm 25 µg/h TTS und zugehörige Namen (siehe Annex I)

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Fentanyl

2. WIRKSTOFF(E)

Jedes Pflaster setzt 25 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde frei. Jedes Pflaster mit 7,5 cm² Fläche enthält 4,125 mg Fentanyl.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

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

Polypropylenfolie

blaue Drucktinte

Poly(ethylenterephthalat)folie (silikonisiert)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

3 transdermale Pflaster

5 transdermale Pflaster

10 transdermale Pflaster

20 transdermale Pflaster

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

zur transdermalen Anwendung (zum Aufkleben auf der Haut)

Bitte tragen Sie hier Datum und Uhrzeit ein, wann Sie das transdermale Pflaster aufgeklebt haben.

[3 transdermale Pflaster:]

Datum	Uhrzeit

[5 transdermale Pflaster:]

Datum	Uhrzeit

[10 transdermale Pflaster:]

Datum	Uhrzeit

[20 transdermale Pflaster:]

Datum	Uhrzeit	Datum	Uhrzeit

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE

**BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Falten Sie benutzte Pflaster zusammen und werfen Sie die Pflaster weg oder bringen Sie die Pflaster in die Apotheke zurück.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

{Tel.-Nr.}

{Fax-Nr.}

{e-mail}

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

[ist national auszufüllen]

ANGABEN AUF DER PRIMÄRVERPACKUNG

BEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fentanyl-ratiopharm 25 µg/h TTS und zugehörige Namen (siehe Annex I)

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Fentanyl

2. WIRKSTOFF(E)

Jedes Pflaster setzt 25 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde frei. Jedes Pflaster mit 7,5 cm² Fläche enthält 4,125 mg Fentanyl.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

Poly[(2-ethylhexyl)acrylat-co-(2-hydroxyethyl)acrylat-co-methylacrylat]

Polypropylenfolie

blaue Drucktinte

Poly(ethylenterephthalat)folie (silikonisiert)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 transdermales Pflaster

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

zur transdermalen Anwendung (zum Aufkleben auf der Haut)

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Falten Sie benutzte Pflaster zusammen und werfen Sie die Pflaster weg oder bringen Sie die Pflaster in die Apotheke zurück.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fentanyl-ratiopharm 50 µg/h TTS und zugehörige Namen (siehe Annex I)

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Fentanyl

2. WIRKSTOFF(E)

Jedes Pflaster setzt 50 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde frei. Jedes Pflaster mit 15 cm² Fläche enthält 8,25 mg Fentanyl.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

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

Polypropylenfolie

blaue Drucktinte

Poly(ethylenterephthalat)folie (silikonisiert)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

3 transdermale Pflaster

5 transdermale Pflaster

10 transdermale Pflaster

20 transdermale Pflaster

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

zur transdermalen Anwendung (zum Aufkleben auf der Haut)

Bitte tragen Sie hier Datum und Uhrzeit ein, wann Sie das transdermale Pflaster aufgeklebt haben.

[3 transdermale Pflaster:]

Datum	Uhrzeit

[5 transdermale Pflaster:]

Datum	Uhrzeit

[10 transdermale Pflaster:]

Datum	Uhrzeit

[20 transdermale Pflaster:]

Datum	Uhrzeit	Datum	Uhrzeit

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE

**BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Falten Sie benutzte Pflaster zusammen und werfen Sie die Pflaster weg oder bringen Sie die Pflaster in die Apotheke zurück.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

{Tel.-Nr.}

{Fax-Nr.}

{e-mail}

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

[ist national auszufüllen]

ANGABEN AUF DER PRIMÄRVERPACKUNG

BEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fentanyl-ratiopharm 50 µg/h TTS und zugehörige Namen (siehe Annex I)

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Fentanyl

2. WIRKSTOFF(E)

Jedes Pflaster setzt 50 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde frei. Jedes Pflaster mit 15 cm² Fläche enthält 8,25 mg Fentanyl.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

Poly[(2-ethylhexyl)acrylat-co-(2-hydroxyethyl)acrylat-co-methylacrylat]

Polypropylenfolie

blaue Drucktinte

Poly(ethylenterephthalat)folie (silikonisiert)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 transdermales Pflaster

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

zur transdermalen Anwendung (zum Aufkleben auf der Haut)

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Falten Sie benutzte Pflaster zusammen und werfen Sie die Pflaster weg oder bringen Sie die Pflaster in die Apotheke zurück.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fentanyl-ratiopharm 75 µg/h TTS und zugehörige Namen (siehe Annex I)

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Fentanyl

2. WIRKSTOFF(E)

Jedes Pflaster setzt 75 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde frei. Jedes Pflaster mit 22,5 cm² Fläche enthält 12,375 mg Fentanyl.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

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

Polypropylenfolie

blaue Drucktinte

Poly(ethylenterephthalat)folie (silikonisiert)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

3 transdermale Pflaster

5 transdermale Pflaster

10 transdermale Pflaster

20 transdermale Pflaster

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

zur transdermalen Anwendung (zum Aufkleben auf der Haut)

Bitte tragen Sie hier Datum und Uhrzeit ein, wann Sie das transdermale Pflaster aufgeklebt haben.

[3 transdermale Pflaster:]

Datum	Uhrzeit

[5 transdermale Pflaster:]

Datum	Uhrzeit

[10 transdermale Pflaster:]

Datum	Uhrzeit

[20 transdermale Pflaster:]

Datum	Uhrzeit	Datum	Uhrzeit

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE

**BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Falten Sie benutzte Pflaster zusammen und werfen Sie die Pflaster weg oder bringen Sie die Pflaster in die Apotheke zurück.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

{Tel.-Nr.}

{Fax-Nr.}

{e-mail}

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

[ist national auszufüllen]

ANGABEN AUF DER PRIMÄRVERPACKUNG

BEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fentanyl-ratiopharm 75 µg/h TTS und zugehörige Namen (siehe Annex I)

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Fentanyl

2. WIRKSTOFF(E)

Jedes Pflaster setzt 75 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde frei. Jedes Pflaster mit 22,5 cm² Fläche enthält 12,375 mg Fentanyl.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

Poly[(2-ethylhexyl)acrylat-co-(2-hydroxyethyl)acrylat-co-methylacrylat]

Polypropylenfolie

blaue Drucktinte

Poly(ethylenterephthalat)folie (silikonisiert)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 transdermales Pflaster

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

zur transdermalen Anwendung (zum Aufkleben auf der Haut)

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Falten Sie benutzte Pflaster zusammen und werfen Sie die Pflaster weg oder bringen Sie die Pflaster in die Apotheke zurück.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fentanyl-ratiopharm 100 µg/h TTS und zugehörige Namen (siehe Annex I)

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Fentanyl

2. WIRKSTOFF(E)

Jedes Pflaster setzt 100 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde frei. Jedes Pflaster mit 30 cm² Fläche enthält 16,5 mg Fentanyl.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

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

Polypropylenfolie

blaue Drucktinte

Poly(ethylenterephthalat)folie (silikonisiert)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

3 transdermale Pflaster

5 transdermale Pflaster

10 transdermale Pflaster

20 transdermale Pflaster

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

zur transdermalen Anwendung (zum Aufkleben auf der Haut)

Bitte tragen Sie hier Datum und Uhrzeit ein, wann Sie das transdermale Pflaster aufgeklebt haben.

[3 transdermale Pflaster:]

Datum	Uhrzeit

[5 transdermale Pflaster:]

Datum	Uhrzeit

[10 transdermale Pflaster:]

Datum	Uhrzeit

[20 transdermale Pflaster:]

Datum	Uhrzeit	Datum	Uhrzeit

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE

**BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Falten Sie benutzte Pflaster zusammen und werfen Sie die Pflaster weg oder bringen Sie die Pflaster in die Apotheke zurück.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

{Tel.-Nr.}

{Fax-Nr.}

{e-mail}

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

[ist national auszufüllen]

ANGABEN AUF DER PRIMÄRVERPACKUNG

BEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fentanyl-ratiopharm 100 µg/h TTS und zugehörige Namen (siehe Annex I)

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Fentanyl

2. WIRKSTOFF(E)

Jedes Pflaster setzt 100 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde frei. Jedes Pflaster mit 30 cm² Fläche enthält 16,5 mg Fentanyl.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

Poly[(2-ethylhexyl)acrylat-co-(2-hydroxyethyl)acrylat-co-methylacrylat]

Polypropylenfolie

blaue Drucktinte

Poly(ethylenterephthalat)folie (silikonisiert)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 transdermales Pflaster

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

zur transdermalen Anwendung (zum Aufkleben auf der Haut)

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Falten Sie benutzte Pflaster zusammen und werfen Sie die Pflaster weg oder bringen Sie die Pflaster in die Apotheke zurück.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

<[ist national auszufüllen]>

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Fentanyl-ratiopharm 25 µg/h TTS und zugehörige Namen (siehe Annex I)

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Fentanyl

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist *Fentanyl-ratiopharm* und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm* beachten?
3. Wie ist *Fentanyl-ratiopharm* anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist *Fentanyl-ratiopharm* aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST FENTANYL-RATIOPHARM UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Fentanyl ist ein Vertreter aus einer Gruppe stark wirksamer Schmerzmittel, den sog. Opioiden. Das Schmerzmittel, Fentanyl, wird langsam aus dem Pflaster freigesetzt und dringt durch die Haut in den Körper ein.

Fentanyl-ratiopharm wird angewendet zur Behandlung von schweren und langanhaltenden Schmerzen, die nur mit starken Schmerzmitteln ausreichend behandelt werden können.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON FENTANYL-RATIOPHARM BEACHTEN?

***Fentanyl-ratiopharm* darf nicht angewendet werden**

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Fentanyl oder einen der sonstigen Bestandteile des Pflasters sind.
- wenn Sie nur kurzzeitige Schmerzen haben, z. B. nach einem operativen Eingriff.
- wenn Ihr zentrales Nervensystem schwer beeinträchtigt ist, z. B. bei Gehirnverletzung.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm* ist erforderlich

WARNHINWEIS:

Fentanyl-ratiopharm ist ein Arzneimittel, das für Kinder lebensbedrohlich sein kann. Das trifft auch auf benutzte transdermale Pflaster zu.

Bedenken Sie, dass das Aussehen des Arzneimittels für ein Kind verlockend sein könnte.

Fentanyl-ratiopharm kann lebensbedrohliche Nebenwirkungen bei Personen haben, die verschriebene opioidhaltige Arzneimittel nicht regelmäßig anwenden.

Bevor Sie mit der Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm* beginnen, müssen Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie an einer der unten angegebenen Erkrankungen leiden, denn in diesen Fällen ist das Risiko von Nebenwirkungen höher und/oder Ihr Arzt muss Ihnen möglicherweise eine niedrigere Fentanyl-Dosis verschreiben.

- Asthma, Atemdepression oder eine Lungenerkrankung
- niedriger Blutdruck
- beeinträchtigte Leberfunktion
- beeinträchtigte Nierenfunktion
- wenn Sie eine Kopfverletzung, einen Gehirntumor, Anzeichen eines erhöhten intrakraniellen Druckes (z. B. Kopfschmerzen, Sehstörungen), Veränderungen ihres Bewusstseins, einen Verlust des Bewusstseins hatten oder im Koma lagen
- langsamer unregelmäßiger Herzschlag (Bradyarrhythmie)
- Myasthenia gravis (eine Erkrankung, die zu Ermüdung und Schwäche der Muskeln führt)

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie während der Behandlung Fieber bekommen, da die erhöhte Körpertemperatur dazu führen kann, dass zu viel Wirkstoff durch die Haut gelangt. Aus demselben Grund sollten Sie es vermeiden, das Pflaster auf der Haut direkter Hitze, wie elektrischen Wärmendecken, Wärmflaschen, Sauna, Solarium oder heißen Bädern auszusetzen. Es ist erlaubt sich in der Sonne aufzuhalten, Sie müssen das Pflaster jedoch an heißen Sommertagen mit Kleidung schützen.

Wenn Sie *Fentanyl-ratiopharm* längere Zeit anwenden, können sich Gewöhnung, physische oder psychische Abhängigkeit entwickeln. Dies wird jedoch während einer Behandlung von Schmerzen aufgrund von Krebserkrankungen selten beobachtet.

Wenn Sie schon älter oder in einer sehr schlechten körperlichen Verfassung (Kachexie) sind, wird Ihr Arzt Sie besonders sorgfältig überwachen, weil es notwendig sein kann, Ihnen eine niedrigere Dosis zu verschreiben.

Die Pflaster sollen nicht in kleinere Stücke zerschnitten werden, weil Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit solcher zerteilter Pflaster nicht nachgewiesen sind.

Kinder

Fentanyl-ratiopharm sollte bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden, da nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung bei Kindern vorliegen. Eine Ausnahme ist möglich, falls der Arzt ausdrücklich *Fentanyl-ratiopharm* verordnet hat.

Bei Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm* mit anderen Arzneimitteln

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, falls Sie Barbiturate (zur Behandlung von Schlafstörungen), Buprenorphin, Nalbuphin oder Pentazocin (andere starke Schmerzmittel) verwenden. Es wird empfohlen diese nicht gleichzeitig mit *Fentanyl-ratiopharm* anzuwenden.

Wenn Sie gleichzeitig Arzneimittel anwenden, die sich auf die Funktion des Gehirns auswirken, ist die Wahrscheinlichkeit größer, dass bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten, insbesondere Probleme beim Atmen. Dies gilt beispielsweise für:

- Arzneimittel zur Behandlung von Angst (Beruhigungsmittel/Tranquilizer)
- Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen (Antidepressiva)
- Arzneimittel zur Behandlung von psychischen Störungen (Neuroleptika)
- Anästhetika: Wenn bei Ihnen ein ärztlicher oder zahnärztlicher Eingriff mit Betäubung/Narkose durchgeführt werden soll, informieren Sie den Arzt oder Zahnarzt, dass Sie *Fentanyl-ratiopharm* anwenden.
- Arzneimittel zur Behandlung von Schlafstörungen (Schlafmittel, Beruhigungsmittel)
- Arzneimittel zur Behandlung von Allergien oder Reisekrankheit (Antihistaminika/Antiemetika)
- sonstige starke Schmerzmittel (Opioide)
- Alkohol

Sie dürfen die im Folgenden aufgelisteten Arzneimittel nur unter engmaschiger ärztlicher Überwachung zusammen mit *Fentanyl-ratiopharm* anwenden. Diese Arzneimittel können die Wirkungen und Nebenwirkungen von *Fentanyl-ratiopharm* verstärken. Dies gilt beispielsweise für:

- Ritonavir (zur Behandlung von AIDS)
- Ketoconazol, Itraconazol (zur Behandlung von Pilzinfektionen)
- Diltiazem (zur Behandlung von Herzkrankheiten)
- Cimetidin (zur Behandlung von Magen-Darm-Erkrankungen)
- Makrolidantibiotika (zur Behandlung von Infektionen)

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie sog. MAO-Hemmer (z. B. Moclobemid gegen Depressionen oder Selegilin gegen Parkinson-Krankheit) einnehmen oder in den letzten 14 Tagen eingenommen haben. Wenn Sie diese Arzneimittel zusammen mit *Fentanyl-ratiopharm* anwenden, können ihre schädlichen Wirkungen (Toxizität) verstärkt werden.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bei Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm* zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Die Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm* bei gleichzeitigem Konsum alkoholischer Getränke verstärkt das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen und kann zu Atemproblemen, Blutdruckabfall, starker Sedierung und Koma führen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. *Fentanyl-ratiopharm* sollte während der Wehen oder der Geburt (einschließlich eines Kaiserschnitts) nicht angewendet werden, da Fentanyl möglicherweise zu Atemproblemen beim Neugeborenen führen kann. Wenn Sie während der Behandlung mit *Fentanyl-ratiopharm* schwanger werden, informieren Sie Ihren Arzt. *Fentanyl-ratiopharm* sollte nicht während der Schwangerschaft oder der Stillzeit angewendet werden, es sei denn, es ist unbedingt erforderlich. Die sichere Anwendung während der Schwangerschaft ist nicht nachgewiesen. Fentanyl geht in die Muttermilch über und kann möglicherweise Nebenwirkungen wie Sedierung und Atemdepression beim Säugling hervorrufen. Die Milch, die während der Behandlung oder innerhalb von 72 Stunden nach dem Entfernen des letzten Pflasters produziert wurde, muss verworfen werden.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Fentanyl-ratiopharm hat einen großen Einfluss auf die Fähigkeit, ein Fahrzeug zu lenken oder eine Maschine zu bedienen. Besonders zu Beginn der Behandlung, bei jeder Dosisänderung sowie in Verbindung mit Alkohol oder Beruhigungsmitteln (Tranquilizern) ist mit derartigen Beeinträchtigungen zu rechnen. Wenn Sie *Fentanyl-ratiopharm* über einen längeren Zeitraum in unveränderter Dosierung angewendet haben, liegt es im Ermessen Ihres Arztes, ob er Ihnen das Lenken von Fahrzeugen und das Bedienen gefährlicher Maschinen erlaubt. Während der Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm* dürfen Sie kein Fahrzeug lenken und keine gefährlichen Maschinen bedienen, wenn es Ihnen Ihr Arzt nicht ausdrücklich erlaubt hat.

3. WIE IST FENTANYL-RATIOPHARM ANZUWENDEN?

Wenden Sie *Fentanyl-ratiopharm* immer genau nach der Anweisung des Arztes an. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Ihr Arzt entscheidet welche Stärke von *Fentanyl-ratiopharm* am besten für Sie geeignet ist. Ihr Arzt trifft diese Entscheidung aufgrund der Stärke Ihrer Schmerzen, Ihres Allgemeinzustandes und der Schmerzbehandlung, die Sie bislang erhalten haben.

Es kann sein, dass die Stärke des Pflasters oder die Anzahl der Pflaster entsprechend der Wirkung angepasst werden muss. Eine wirksame Behandlung wird innerhalb von 24 Stunden nach dem Aufkleben des ersten Pflasters erreicht und die Wirkungen lassen schrittweise nach dem Entfernen des Pflasters nach. Beenden Sie die Behandlung nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt.

Die Wirkung des ersten Pflasters setzt langsam ein; es kann einen ganzen Tag dauern, bis die volle Wirkung erreicht ist. Ihr Arzt wird Ihnen deshalb möglicherweise ein zusätzliches Schmerzmittel geben, um die Zeit bis zum vollen Wirkungseintritt Ihres Fentanyl-Pflasters zu überbrücken. Danach sollte *Fentanyl-ratiopharm* die Schmerzen dauernd lindern und Sie sollten diese zusätzlichen Schmerzmittel nicht mehr benötigen. Es kann jedoch sein, dass Sie manchmal doch noch zusätzliche Schmerzmittel brauchen.

Wie *Fentanyl-ratiopharm Matrixpflaster* angewendet wird

- Finden Sie eine flache Stelle auf Ihrem Oberkörper oder Oberarm, wo die Haut nicht behaart ist, ohne Schnittwunden, ohne Flecken oder andere Hautschäden. Die Körperstelle darf nicht im Zusammenhang mit einer Strahlentherapie bestrahlt worden sein.
- Ist die Haut behaart, entfernen Sie die Haare mit einer Schere. Nicht rasieren, da Rasieren die Haut reizen kann. Muss die Haut gereinigt werden, verwenden Sie Wasser. Verwenden Sie keine Seife, Öl, Lotionen, Alkohol oder andere Reinigungsmittel, die die Haut reizen können. Die Haut muss vollkommen trocken sein, bevor das Pflaster aufgeklebt wird.
- Das Pflaster muss sofort nach dem Entnehmen aus der Verpackung aufgeklebt werden. Nach dem Entfernen der Abziehfolie wird das Pflaster mit der Handfläche für ca. 30 Sekunden fest auf die dafür vorgesehene Stelle gepresst, so dass sichergestellt wird, dass das gesamte Pflaster Kontakt mit der Haut hat. Bitte achten Sie besonders darauf, dass das Pflaster an den Rändern gut klebt.
- Ein Fentanyl-Pflaster wird üblicherweise 72 Stunden (3 Tage) lang getragen. Auf der Schachtel können Sie das Datum und die Zeit notieren, zu dem/zu der Sie das Pflaster aufgeklebt haben. Das kann Ihnen helfen sich zu erinnern, wann Sie das Pflaster wechseln müssen.
- Die Körperstelle an der das Pflaster angewandt wird, darf keinen äußeren Hitzequellen ausgesetzt werden (siehe „Besondere Vorsicht bei der Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm* ist erforderlich“)
- Da das transdermale Pflaster auf der Außenseite durch eine wasserfeste Trägerfolie geschützt ist, kann es auch beim Duschen getragen werden.
- Bei Kindern hat sich das Aufbringen der Pflaster im oberen Rückenbereich am besten bewährt, da die Kinder sie dort am wenigsten entfernen können.

Wie das transdermale Pflaster gewechselt wird

- Entfernen Sie das Pflaster nach der Zeit, die Ihnen von Ihrem Arzt genannt wurde. In den meisten Fällen sind das 72 Stunden (3 Tage), bei manchen Patienten 48 Stunden (2 Tage). Normalerweise geht das Pflaster nicht von alleine ab. Wenn Spuren des Pflasters nach dem Entfernen auf der Haut zurückbleiben, können diese mit reichlich Seife und Wasser abgewaschen werden.
- Falten Sie das benutzte Pflaster in der Mitte so zusammen, dass die Klebeflächen aufeinander kleben. Legen Sie benutzte Pflaster in die Schachtel zurück und werfen Sie sie weg oder bringen Sie sie, wenn möglich, in die Apotheke zurück.
- Kleben Sie ein neues Pflaster, wie oben beschrieben, auf eine andere Hautstelle auf. Zuvor verwendete Hautstellen sollten für die nächsten 7 Tage unbenutzt bleiben.

Wenn Sie eine größere Menge von *Fentanyl-ratiopharm* angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Pflaster aufgeklebt haben als verschrieben, entfernen Sie die Pflaster und informieren Sie Ihren Arzt oder Ihr Krankenhaus und fragen Sie nach dem Risiko.

Das häufigste Anzeichen einer Überdosierung ist verminderte Fähigkeit zu atmen. Die Symptome sind, dass die Person anormal langsam oder schwach atmet. Wenn das auftritt, entfernen Sie das Pflaster und informieren Sie umgehend einen Arzt. Halten Sie die Person durch Sprechen oder gelegentliches Rütteln wach, während Sie auf den Arzt warten.

Andere Anzeichen und Symptome einer Überdosierung sind Benommenheit, niedrige Körpertemperatur, langsamer Herzschlag, herabgesetzter Muskeltonus, starke Sedierung, Verlust der Bewegungskoordination, Verkleinerung der Pupillen und Krämpfe.

Wenn Sie die Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm* vergessen haben

Sie dürfen unter keinen Umständen die doppelte Dosis verwenden.

Falls von Ihrem Arzt nicht anders angeordnet, sollten Sie Ihr Pflaster alle drei Tage (alle 72 Stunden) zur gleichen Tageszeit wechseln. Wenn Sie vergessen haben Ihr Pflaster zu wechseln, dann wechseln Sie es, sobald Sie sich daran erinnern. Wenn es schon viel zu spät ist, Ihr Pflaster zu wechseln, informieren Sie Ihren Arzt, da Sie möglicherweise zusätzliche Schmerzmittel benötigen.

Wenn Sie die Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm* beenden

Falls Sie die Behandlung unterbrechen oder beenden möchten, sollten Sie immer mit Ihrem Arzt über die Gründe der Beendigung und über Ihre weitere Behandlung sprechen.

Eine Langzeitanwendung von *Fentanyl-ratiopharm* kann zu einer physischen Gewöhnung führen.

Wenn Sie aufhören die Pflaster anzuwenden, können Sie sich unwohl fühlen.

Da das Risiko von Entzugerscheinungen größer ist wenn die Behandlung plötzlich gestoppt wird, sollten Sie niemals selbstständig die Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm* beenden, sondern immer zuerst Ihren Arzt konsultieren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann *Fentanyl-ratiopharm* Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

<i>sehr häufig</i>	<i>mehr als 1 von 10 Behandelten</i>
<i>häufig</i>	<i>weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten</i>
<i>gelegentlich</i>	<i>weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1000 Behandelten</i>
<i>selten</i>	<i>weniger als 1 von 1000, aber mehr als 1 von 10.000 Behandelten</i>
<i>sehr selten</i>	<i>weniger als 1 von 10.000 Behandelten, einschließlich Einzelfälle</i>

Wenn eine der folgenden schwerwiegenden, sehr seltenen Nebenwirkungen auftritt, brechen Sie die Behandlung ab und informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder suchen Sie ein Krankenhaus auf: schwere Atemdepression (schwere Atemlosigkeit, rasselnde Atmung) oder vollständige Blockade des Verdauungskanal (krampfartige Schmerzen, Erbrechen, Blähungen).

Weitere Nebenwirkungen

Sehr häufig: Benommenheit, Kopfschmerz, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Schwitzen, Juckreiz.

Der Juckreiz verschwindet normalerweise innerhalb von einem Tag nach Entfernen des Pflasters.

- Häufig:** Gefühl von ungewöhnlicher Schläfrigkeit oder Müdigkeit (dämpfende Wirkung auf die Gehirnfunktion), Nervosität, Appetitlosigkeit, Mundtrockenheit, Bauchschmerzen, Hautreaktionen an der Anwendungsstelle.
- Gelegentlich:** ungewöhnliche Hochstimmung (Euphorie), Gedächtnisverlust, Schlafstörungen, Halluzinationen, Agitiertheit, Zittern, Empfindungsstörungen, Sprachstörungen, Abfall oder Anstieg des Blutdruckes und des Herzschlags, Atembeschwerden, Durchfall (Diarrhoe), Schwierigkeiten beim Wasserlassen (Harnretention), Hautausschlag, Hautrötung (Erythem).
Hautausschlag und Hautrötung verschwinden normalerweise innerhalb von einem Tag nach Entfernen des Pflasters.
- Selten:** unregelmäßiger Herzschlag, Erweiterung der Venen, Schluckauf, Wasseransammlung in Geweben, Kältegefühl.
- Sehr selten:** generalisierte akute allergische Reaktionen mit Blutdruckabfall und/oder Atembeschwerden (anaphylaktische Reaktionen), Wahnideen, Erregungszustände, Schwächegefühl, Depression, Angstzustände, Verwirrtheit, Störung der Sexualfunktion, Entzugserscheinungen, Koordinationsstörungen, Krampfanfälle (einschließlich klonischer und Grand mal Anfälle), eingeschränkte Sehschärfe, eingeschränkte Atmung (Atemdepression), Atemstillstand (Apnoe), schmerzhafte Blähungen, Darmverschluss, Schmerzen der Harnblase, verringerte Harnmenge (reduzierte Urinexkretion).

Wenn Sie bereits seit einiger Zeit *Fentanyl-ratiopharm* verwendet haben, kann sich die Wirkung von *Fentanyl-ratiopharm* für Sie verringern, so dass eine Dosisanpassung nötig wird (mögliche Gewöhnung [Toleranzentwicklung]).

Ebenfalls kann sich eine physische Abhängigkeit entwickeln und Sie verspüren möglicherweise Entzugserscheinungen, wenn Sie die Anwendung der Pflaster plötzlich beenden.

Entzugssymptome können Übelkeit, Erbrechen, Durchfall (Diarrhoe), Angstzustände und Zittern sein.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST FENTANYL-RATIOPHARM AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren, auch nach der Anwendung. Große Mengen des Wirkstoffs bleiben auch nach der Anwendung im transdermalen Pflaster.

Sie dürfen *Fentanyl-ratiopharm* nach dem auf der Verpackung angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Nicht über 25 °C lagern.

Aus Umwelt- und Sicherheitsgründen müssen benutzte und unbenutzte Pflaster, und Pflaster deren Haltbarkeit abgelaufen ist, weggeworfen oder in die Apotheke zur Entsorgung zurückgebracht werden. Gebrauchte Pflaster sollten in der Mitte zusammengefaltet werden, so dass die Klebeflächen zusammenkleben. Legen Sie benutzte Pflaster in die Schachtel zurück und werfen Sie sie weg oder bringen Sie sie, wenn möglich, in die Apotheke zurück.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was *Fentanyl-ratiopharm* enthält

- Der Wirkstoff ist Fentanyl.
Jedes Pflaster setzt 25 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde frei. Jedes Pflaster mit 7,5 cm² Fläche enthält 4,125 mg Fentanyl.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Klebeschicht (Matrix): Poly[(2-ethylhexyl)acrylat-co-(2-hydroxyethyl)acrylat-co-methylacrylat]
Trägerfolie: Polypropylenfolie, blaue Drucktinte
Abziehfolie: Poly(ethylenterephthalat)folie (silikonisiert)

Wie *Fentanyl-ratiopharm* aussieht und Inhalt der Packung

Fentanyl-ratiopharm ist ein transparentes transdermales Pflaster mit einer Klebefläche, damit es auf die Haut geklebt werden kann. Die Pflaster sind mit einem blauen Aufdruck der Stärke versehen. *Fentanyl-ratiopharm* ist in Packungsgrößen mit 3, 5, 10 oder 20 transdermalen Pflastern erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}
{Tel.-Nr.}
{Fax-Nr.}
{e-mail}

Hersteller

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Str. 3
89143 Blaubeuren
Deutschland

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

Österreich	Fenturogenox 25 µg/h - transdermales Matrixpflaster
Deutschland	Fentanyl-ratiopharm 25 µg/h TTS
Spanien	Fentanilo Matrix ratiomed 25 microgramos/h parches transdérmicos EFG
Frankreich	Fentanyl-ratio 25 µg/h, dispositif transdermique
Niederlande	Fentanyl ratiopharm 25, pleister voor transdermaal gebruik 25 µg/uur
Vereinigtes Königreich	Ribofen 25 microgram/hr Transdermal patch

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im {MM/JJJJ}

[ist national auszufüllen]

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Fentanyl-ratiopharm 50 µg/h TTS und zugehörige Namen (siehe Annex I)

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Fentanyl

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist *Fentanyl-ratiopharm* und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm* beachten?
3. Wie ist *Fentanyl-ratiopharm* anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist *Fentanyl-ratiopharm* aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST FENTANYL-RATIOPHARM UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Fentanyl ist ein Vertreter aus einer Gruppe stark wirksamer Schmerzmittel, den sog. Opioiden. Das Schmerzmittel, Fentanyl, wird langsam aus dem Pflaster freigesetzt und dringt durch die Haut in den Körper ein.

Fentanyl-ratiopharm wird angewendet zur Behandlung von schweren und langanhaltenden Schmerzen, die nur mit starken Schmerzmitteln ausreichend behandelt werden können.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON FENTANYL-RATIOPHARM BEACHTEN?

***Fentanyl-ratiopharm* darf nicht angewendet werden**

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Fentanyl oder einen der sonstigen Bestandteile des Pflasters sind.
- wenn Sie nur kurzzeitige Schmerzen haben, z. B. nach einem operativen Eingriff.
- wenn Ihr zentrales Nervensystem schwer beeinträchtigt ist, z. B. bei Gehirnverletzung.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm* ist erforderlich

WARNHINWEIS:

Fentanyl-ratiopharm ist ein Arzneimittel, das für Kinder lebensbedrohlich sein kann. Das trifft auch auf benutzte transdermale Pflaster zu.

Bedenken Sie, dass das Aussehen des Arzneimittels für ein Kind verlockend sein könnte.

Fentanyl-ratiopharm kann lebensbedrohliche Nebenwirkungen bei Personen haben, die verschriebene opioidhaltige Arzneimittel nicht regelmäßig anwenden.

Bevor Sie mit der Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm* beginnen, müssen Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie an einer der unten angegebenen Erkrankungen leiden, denn in diesen Fällen ist das Risiko von Nebenwirkungen höher und/oder Ihr Arzt muss Ihnen möglicherweise eine niedrigere Fentanyl-Dosis verschreiben.

- Asthma, Atemdepression oder eine Lungenerkrankung
- niedriger Blutdruck
- beeinträchtigte Leberfunktion
- beeinträchtigte Nierenfunktion
- wenn Sie eine Kopfverletzung, einen Gehirntumor, Anzeichen eines erhöhten intrakraniellen Druckes (z. B. Kopfschmerzen, Sehstörungen), Veränderungen ihres Bewusstseins, einen Verlust des Bewusstseins hatten oder im Koma lagen
- langsamer unregelmäßiger Herzschlag (Bradyarrhythmie)
- Myasthenia gravis (eine Erkrankung, die zu Ermüdung und Schwäche der Muskeln führt)

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie während der Behandlung Fieber bekommen, da die erhöhte Körpertemperatur dazu führen kann, dass zu viel Wirkstoff durch die Haut gelangt. Aus demselben Grund sollten Sie es vermeiden, das Pflaster auf der Haut direkter Hitze, wie elektrischen Wärmendecken, Wärmflaschen, Sauna, Solarium oder heißen Bädern auszusetzen. Es ist erlaubt sich in der Sonne aufzuhalten, Sie müssen das Pflaster jedoch an heißen Sommertagen mit Kleidung schützen.

Wenn Sie *Fentanyl-ratiopharm* längere Zeit anwenden, können sich Gewöhnung, physische oder psychische Abhängigkeit entwickeln. Dies wird jedoch während einer Behandlung von Schmerzen aufgrund von Krebserkrankungen selten beobachtet.

Wenn Sie schon älter oder in einer sehr schlechten körperlichen Verfassung (Kachexie) sind, wird Ihr Arzt Sie besonders sorgfältig überwachen, weil es notwendig sein kann, Ihnen eine niedrigere Dosis zu verschreiben.

Die Pflaster sollen nicht in kleinere Stücke zerschnitten werden, weil Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit solcher zerteilter Pflaster nicht nachgewiesen sind.

Kinder

Fentanyl-ratiopharm sollte bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden, da nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung bei Kindern vorliegen. Eine Ausnahme ist möglich, falls der Arzt ausdrücklich *Fentanyl-ratiopharm* verordnet hat.

Bei Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm* mit anderen Arzneimitteln

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, falls Sie Barbiturate (zur Behandlung von Schlafstörungen), Buprenorphin, Nalbuphin oder Pentazocin (andere starke Schmerzmittel) verwenden. Es wird empfohlen diese nicht gleichzeitig mit *Fentanyl-ratiopharm* anzuwenden.

Wenn Sie gleichzeitig Arzneimittel anwenden, die sich auf die Funktion des Gehirns auswirken, ist die Wahrscheinlichkeit größer, dass bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten, insbesondere Probleme beim Atmen. Dies gilt beispielsweise für:

- Arzneimittel zur Behandlung von Angst (Beruhigungsmittel/Tranquilizer)
- Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen (Antidepressiva)
- Arzneimittel zur Behandlung von psychischen Störungen (Neuroleptika)
- Anästhetika: Wenn bei Ihnen ein ärztlicher oder zahnärztlicher Eingriff mit Betäubung/Narkose durchgeführt werden soll, informieren Sie den Arzt oder Zahnarzt, dass Sie *Fentanyl-ratiopharm* anwenden.
- Arzneimittel zur Behandlung von Schlafstörungen (Schlafmittel, Beruhigungsmittel)
- Arzneimittel zur Behandlung von Allergien oder Reisekrankheit (Antihistaminika/Antiemetika)
- sonstige starke Schmerzmittel (Opioide)
- Alkohol

Sie dürfen die im Folgenden aufgelisteten Arzneimittel nur unter engmaschiger ärztlicher Überwachung zusammen mit *Fentanyl-ratiopharm* anwenden. Diese Arzneimittel können die Wirkungen und Nebenwirkungen von *Fentanyl-ratiopharm* verstärken. Dies gilt beispielsweise für:

- Ritonavir (zur Behandlung von AIDS)
- Ketoconazol, Itraconazol (zur Behandlung von Pilzinfektionen)
- Diltiazem (zur Behandlung von Herzkrankheiten)
- Cimetidin (zur Behandlung von Magen-Darm-Erkrankungen)
- Makrolidantibiotika (zur Behandlung von Infektionen)

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie sog. MAO-Hemmer (z. B. Moclobemid gegen Depressionen oder Selegilin gegen Parkinson-Krankheit) einnehmen oder in den letzten 14 Tagen eingenommen haben. Wenn Sie diese Arzneimittel zusammen mit *Fentanyl-ratiopharm* anwenden, können ihre schädlichen Wirkungen (Toxizität) verstärkt werden.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bei Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm* zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Die Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm* bei gleichzeitigem Konsum alkoholischer Getränke verstärkt das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen und kann zu Atemproblemen, Blutdruckabfall, starker Sedierung und Koma führen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. *Fentanyl-ratiopharm* sollte während der Wehen oder der Geburt (einschließlich eines Kaiserschnitts) nicht angewendet werden, da Fentanyl möglicherweise zu Atemproblemen beim Neugeborenen führen kann. Wenn Sie während der Behandlung mit *Fentanyl-ratiopharm* schwanger werden, informieren Sie Ihren Arzt. *Fentanyl-ratiopharm* sollte nicht während der Schwangerschaft oder der Stillzeit angewendet werden, es sei denn, es ist unbedingt erforderlich. Die sichere Anwendung während der Schwangerschaft ist nicht nachgewiesen. Fentanyl geht in die Muttermilch über und kann möglicherweise Nebenwirkungen wie Sedierung und Atemdepression beim Säugling hervorrufen. Die Milch, die während der Behandlung oder innerhalb von 72 Stunden nach dem Entfernen des letzten Pflasters produziert wurde, muss verworfen werden.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Fentanyl-ratiopharm hat einen großen Einfluss auf die Fähigkeit, ein Fahrzeug zu lenken oder eine Maschine zu bedienen. Besonders zu Beginn der Behandlung, bei jeder Dosisänderung sowie in Verbindung mit Alkohol oder Beruhigungsmitteln (Tranquilizern) ist mit derartigen Beeinträchtigungen zu rechnen. Wenn Sie *Fentanyl-ratiopharm* über einen längeren Zeitraum in unveränderter Dosierung angewendet haben, liegt es im Ermessen Ihres Arztes, ob er Ihnen das Lenken von Fahrzeugen und das Bedienen gefährlicher Maschinen erlaubt. Während der Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm* dürfen Sie kein Fahrzeug lenken und keine gefährlichen Maschinen bedienen, wenn es Ihnen Ihr Arzt nicht ausdrücklich erlaubt hat.

3. WIE IST FENTANYL-RATIOPHARM ANZUWENDEN?

Wenden Sie *Fentanyl-ratiopharm* immer genau nach der Anweisung des Arztes an. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Ihr Arzt entscheidet welche Stärke von *Fentanyl-ratiopharm* am besten für Sie geeignet ist. Ihr Arzt trifft diese Entscheidung aufgrund der Stärke Ihrer Schmerzen, Ihres Allgemeinzustandes und der Schmerzbehandlung, die Sie bislang erhalten haben.

Es kann sein, dass die Stärke des Pflasters oder die Anzahl der Pflaster entsprechend der Wirkung angepasst werden muss. Eine wirksame Behandlung wird innerhalb von 24 Stunden nach dem Aufkleben des ersten Pflasters erreicht und die Wirkungen lassen schrittweise nach dem Entfernen des Pflasters nach. Beenden Sie die Behandlung nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt.

Die Wirkung des ersten Pflasters setzt langsam ein; es kann einen ganzen Tag dauern, bis die volle Wirkung erreicht ist. Ihr Arzt wird Ihnen deshalb möglicherweise ein zusätzliches Schmerzmittel geben, um die Zeit bis zum vollen Wirkungseintritt Ihres Fentanyl-Pflasters zu überbrücken. Danach sollte *Fentanyl-ratiopharm* die Schmerzen dauernd lindern und Sie sollten diese zusätzlichen Schmerzmittel nicht mehr benötigen. Es kann jedoch sein, dass Sie manchmal doch noch zusätzliche Schmerzmittel brauchen.

Wie *Fentanyl-ratiopharm Matrixpflaster* angewendet wird

- Finden Sie eine flache Stelle auf Ihrem Oberkörper oder Oberarm, wo die Haut nicht behaart ist, ohne Schnittwunden, ohne Flecken oder andere Hautschäden. Die Körperstelle darf nicht im Zusammenhang mit einer Strahlentherapie bestrahlt worden sein.
- Ist die Haut behaart, entfernen Sie die Haare mit einer Schere. Nicht rasieren, da Rasieren die Haut reizen kann. Muss die Haut gereinigt werden, verwenden Sie Wasser. Verwenden Sie keine Seife, Öl, Lotionen, Alkohol oder andere Reinigungsmittel, die die Haut reizen können. Die Haut muss vollkommen trocken sein, bevor das Pflaster aufgeklebt wird.
- Das Pflaster muss sofort nach dem Entnehmen aus der Verpackung aufgeklebt werden. Nach dem Entfernen der Abziehfolie wird das Pflaster mit der Handfläche für ca. 30 Sekunden fest auf die dafür vorgesehene Stelle gepresst, so dass sichergestellt wird, dass das gesamte Pflaster Kontakt mit der Haut hat. Bitte achten Sie besonders darauf, dass das Pflaster an den Rändern gut klebt.
- Ein Fentanyl-Pflaster wird üblicherweise 72 Stunden (3 Tage) lang getragen. Auf der Schachtel können Sie das Datum und die Zeit notieren, zu dem/zu der Sie das Pflaster aufgeklebt haben. Das kann Ihnen helfen sich zu erinnern, wann Sie das Pflaster wechseln müssen.
- Die Körperstelle an der das Pflaster angewandt wird, darf keinen äußeren Hitzequellen ausgesetzt werden (siehe „Besondere Vorsicht bei der Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm* ist erforderlich“)
- Da das transdermale Pflaster auf der Außenseite durch eine wasserfeste Trägerfolie geschützt ist, kann es auch beim Duschen getragen werden.
- Bei Kindern hat sich das Aufbringen der Pflaster im oberen Rückenbereich am besten bewährt, da die Kinder sie dort am wenigsten entfernen können.

Wie das transdermale Pflaster gewechselt wird

- Entfernen Sie das Pflaster nach der Zeit, die Ihnen von Ihrem Arzt genannt wurde. In den meisten Fällen sind das 72 Stunden (3 Tage), bei manchen Patienten 48 Stunden (2 Tage). Normalerweise geht das Pflaster nicht von alleine ab. Wenn Spuren des Pflasters nach dem Entfernen auf der Haut zurückbleiben, können diese mit reichlich Seife und Wasser abgewaschen werden.
- Falten Sie das benutzte Pflaster in der Mitte so zusammen, dass die Klebeflächen aufeinander kleben. Legen Sie benutzte Pflaster in die Schachtel zurück und werfen Sie sie weg oder bringen Sie sie, wenn möglich, in die Apotheke zurück.
- Kleben Sie ein neues Pflaster, wie oben beschrieben, auf eine andere Hautstelle auf. Zuvor verwendete Hautstellen sollten für die nächsten 7 Tage unbenutzt bleiben.

Wenn Sie eine größere Menge von *Fentanyl-ratiopharm* angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Pflaster aufgeklebt haben als verschrieben, entfernen Sie die Pflaster und informieren Sie Ihren Arzt oder Ihr Krankenhaus und fragen Sie nach dem Risiko.

Das häufigste Anzeichen einer Überdosierung ist verminderte Fähigkeit zu atmen. Die Symptome sind, dass die Person anormal langsam oder schwach atmet. Wenn das auftritt, entfernen Sie das Pflaster und informieren Sie umgehend einen Arzt. Halten Sie die Person durch Sprechen oder gelegentliches Rütteln wach, während Sie auf den Arzt warten.

Andere Anzeichen und Symptome einer Überdosierung sind Benommenheit, niedrige Körpertemperatur, langsamer Herzschlag, herabgesetzter Muskeltonus, starke Sedierung, Verlust der Bewegungskoordination, Verkleinerung der Pupillen und Krämpfe.

Wenn Sie die Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm* vergessen haben

Sie dürfen unter keinen Umständen die doppelte Dosis verwenden.

Falls von Ihrem Arzt nicht anders angeordnet, sollten Sie Ihr Pflaster alle drei Tage (alle 72 Stunden) zur gleichen Tageszeit wechseln. Wenn Sie vergessen haben Ihr Pflaster zu wechseln, dann wechseln Sie es, sobald Sie sich daran erinnern. Wenn es schon viel zu spät ist, Ihr Pflaster zu wechseln, informieren Sie Ihren Arzt, da Sie möglicherweise zusätzliche Schmerzmittel benötigen.

Wenn Sie die Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm* beenden

Falls Sie die Behandlung unterbrechen oder beenden möchten, sollten Sie immer mit Ihrem Arzt über die Gründe der Beendigung und über Ihre weitere Behandlung sprechen.

Eine Langzeitanwendung von *Fentanyl-ratiopharm* kann zu einer physischen Gewöhnung führen.

Wenn Sie aufhören die Pflaster anzuwenden, können Sie sich unwohl fühlen.

Da das Risiko von Entzugerscheinungen größer ist wenn die Behandlung plötzlich gestoppt wird, sollten Sie niemals selbstständig die Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm* beenden, sondern immer zuerst Ihren Arzt konsultieren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann *Fentanyl-ratiopharm* Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

<i>sehr häufig</i>	<i>mehr als 1 von 10 Behandelten</i>
<i>häufig</i>	<i>weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten</i>
<i>gelegentlich</i>	<i>weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1000 Behandelten</i>
<i>selten</i>	<i>weniger als 1 von 1000, aber mehr als 1 von 10.000 Behandelten</i>
<i>sehr selten</i>	<i>weniger als 1 von 10.000 Behandelten, einschließlich Einzelfälle</i>

Wenn eine der folgenden schwerwiegenden, sehr seltenen Nebenwirkungen auftritt, brechen Sie die Behandlung ab und informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder suchen Sie ein Krankenhaus auf: schwere Atemdepression (schwere Atemlosigkeit, rasselnde Atmung) oder vollständige Blockade des Verdauungskanals (krampfartige Schmerzen, Erbrechen, Blähungen).

Weitere Nebenwirkungen

Sehr häufig: Benommenheit, Kopfschmerz, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Schwitzen, Juckreiz.

Der Juckreiz verschwindet normalerweise innerhalb von einem Tag nach Entfernen des Pflasters.

- Häufig:** Gefühl von ungewöhnlicher Schläfrigkeit oder Müdigkeit (dämpfende Wirkung auf die Gehirnfunktion), Nervosität, Appetitlosigkeit, Mundtrockenheit, Bauchschmerzen, Hautreaktionen an der Anwendungsstelle.
- Gelegentlich:** ungewöhnliche Hochstimmung (Euphorie), Gedächtnisverlust, Schlafstörungen, Halluzinationen, Agitiertheit, Zittern, Empfindungsstörungen, Sprachstörungen, Abfall oder Anstieg des Blutdruckes und des Herzschlags, Atembeschwerden, Durchfall (Diarrhoe), Schwierigkeiten beim Wasserlassen (Harnretention), Hautausschlag, Hautrötung (Erythem).
Hautausschlag und Hautrötung verschwinden normalerweise innerhalb von einem Tag nach Entfernen des Pflasters.
- Selten:** unregelmäßiger Herzschlag, Erweiterung der Venen, Schluckauf, Wasseransammlung in Geweben, Kältegefühl.
- Sehr selten:** generalisierte akute allergische Reaktionen mit Blutdruckabfall und/oder Atembeschwerden (anaphylaktische Reaktionen), Wahnideen, Erregungszustände, Schwächegefühl, Depression, Angstzustände, Verwirrtheit, Störung der Sexualfunktion, Entzugserscheinungen, Koordinationsstörungen, Krampfanfälle (einschließlich klonischer und Grand mal Anfälle), eingeschränkte Sehschärfe, eingeschränkte Atmung (Atemdepression), Atemstillstand (Apnoe), schmerzhafte Blähungen, Darmverschluss, Schmerzen der Harnblase, verringerte Harnmenge (reduzierte Urinexkretion).

Wenn Sie bereits seit einiger Zeit *Fentanyl-ratiopharm* verwendet haben, kann sich die Wirkung von *Fentanyl-ratiopharm* für Sie verringern, so dass eine Dosisanpassung nötig wird (mögliche Gewöhnung [Toleranzentwicklung]).

Ebenfalls kann sich eine physische Abhängigkeit entwickeln und Sie verspüren möglicherweise Entzugserscheinungen, wenn Sie die Anwendung der Pflaster plötzlich beenden.

Entzugssymptome können Übelkeit, Erbrechen, Durchfall (Diarrhoe), Angstzustände und Zittern sein.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST FENTANYL-RATIOPHARM AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren, auch nach der Anwendung. Große Mengen des Wirkstoffs bleiben auch nach der Anwendung im transdermalen Pflaster.

Sie dürfen *Fentanyl-ratiopharm* nach dem auf der Verpackung angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Nicht über 25 °C lagern.

Aus Umwelt- und Sicherheitsgründen müssen benutzte und unbenutzte Pflaster, und Pflaster deren Haltbarkeit abgelaufen ist, weggeworfen oder in die Apotheke zur Entsorgung zurückgebracht werden. Gebrauchte Pflaster sollten in der Mitte zusammengefaltet werden, so dass die Klebeflächen zusammenkleben. Legen Sie benutzte Pflaster in die Schachtel zurück und werfen Sie sie weg oder bringen Sie sie, wenn möglich, in die Apotheke zurück.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was *Fentanyl-ratiopharm* enthält

- Der Wirkstoff ist Fentanyl.
Jedes Pflaster setzt 50 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde frei. Jedes Pflaster mit 15 cm² Fläche enthält 8,25 mg Fentanyl.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Klebeschicht (Matrix): Poly[(2-ethylhexyl)acrylat-co-(2-hydroxyethyl)acrylat-co-methylacrylat]
Trägerfolie: Polypropylenfolie, blaue Drucktinte
Abziehfolie: Poly(ethylenterephthalat)folie (silikonisiert)

Wie *Fentanyl-ratiopharm* aussieht und Inhalt der Packung

Fentanyl-ratiopharm ist ein transparentes transdermales Pflaster mit einer Klebefläche, damit es auf die Haut geklebt werden kann. Die Pflaster sind mit einem blauen Aufdruck der Stärke versehen. *Fentanyl-ratiopharm* ist in Packungsgrößen mit 3, 5, 10 oder 20 transdermalen Pflastern erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}
{Tel.-Nr.}
{Fax-Nr.}
{e-mail}

Hersteller

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Str. 3
89143 Blaubeuren
Deutschland

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

Österreich	Fenturogenox 50 µg/h - transdermales Matrixpflaster
Deutschland	Fentanyl-ratiopharm 50 µg/h TTS
Spanien	Fentanilo Matrix ratiomed 50 microgramos/h parches transdérmicos EFG
Frankreich	Fentanyl-ratio 50 µg/h, dispositif transdermique
Niederlande	Fentanyl ratiopharm 50, pleister voor transdermaal gebruik 50 µg/uur
Vereinigtes Königreich	Ribofen 50 microgram/hr Transdermal patch

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im {MM/JJJJ}

[ist national auszufüllen]

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Fentanyl-ratiopharm 75 µg/h TTS und zugehörige Namen (siehe Annex I)

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Fentanyl

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist *Fentanyl-ratiopharm* und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm* beachten?
3. Wie ist *Fentanyl-ratiopharm* anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist *Fentanyl-ratiopharm* aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST FENTANYL-RATIOPHARM UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Fentanyl ist ein Vertreter aus einer Gruppe stark wirksamer Schmerzmittel, den sog. Opioiden. Das Schmerzmittel, Fentanyl, wird langsam aus dem Pflaster freigesetzt und dringt durch die Haut in den Körper ein.

Fentanyl-ratiopharm wird angewendet zur Behandlung von schweren und langanhaltenden Schmerzen, die nur mit starken Schmerzmitteln ausreichend behandelt werden können.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON FENTANYL-RATIOPHARM BEACHTEN?

***Fentanyl-ratiopharm* darf nicht angewendet werden**

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Fentanyl oder einen der sonstigen Bestandteile des Pflasters sind.
- wenn Sie nur kurzzeitige Schmerzen haben, z. B. nach einem operativen Eingriff.
- wenn Ihr zentrales Nervensystem schwer beeinträchtigt ist, z. B. bei Gehirnverletzung.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm* ist erforderlich

WARNHINWEIS:

Fentanyl-ratiopharm ist ein Arzneimittel, das für Kinder lebensbedrohlich sein kann. Das trifft auch auf benutzte transdermale Pflaster zu.

Bedenken Sie, dass das Aussehen des Arzneimittels für ein Kind verlockend sein könnte.

Fentanyl-ratiopharm kann lebensbedrohliche Nebenwirkungen bei Personen haben, die verschriebene opioidhaltige Arzneimittel nicht regelmäßig anwenden.

Bevor Sie mit der Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm* beginnen, müssen Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie an einer der unten angegebenen Erkrankungen leiden, denn in diesen Fällen ist das Risiko von Nebenwirkungen höher und/oder Ihr Arzt muss Ihnen möglicherweise eine niedrigere Fentanyl-Dosis verschreiben.

- Asthma, Atemdepression oder eine Lungenerkrankung
- niedriger Blutdruck
- beeinträchtigte Leberfunktion
- beeinträchtigte Nierenfunktion
- wenn Sie eine Kopfverletzung, einen Gehirntumor, Anzeichen eines erhöhten intrakraniellen Druckes (z. B. Kopfschmerzen, Sehstörungen), Veränderungen ihres Bewusstseins, einen Verlust des Bewusstseins hatten oder im Koma lagen
- langsamer unregelmäßiger Herzschlag (Bradyarrhythmie)
- Myasthenia gravis (eine Erkrankung, die zu Ermüdung und Schwäche der Muskeln führt)

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie während der Behandlung Fieber bekommen, da die erhöhte Körpertemperatur dazu führen kann, dass zu viel Wirkstoff durch die Haut gelangt. Aus demselben Grund sollten Sie es vermeiden, das Pflaster auf der Haut direkter Hitze, wie elektrischen Wärmendecken, Wärmflaschen, Sauna, Solarium oder heißen Bädern auszusetzen. Es ist erlaubt sich in der Sonne aufzuhalten, Sie müssen das Pflaster jedoch an heißen Sommertagen mit Kleidung schützen.

Wenn Sie *Fentanyl-ratiopharm* längere Zeit anwenden, können sich Gewöhnung, physische oder psychische Abhängigkeit entwickeln. Dies wird jedoch während einer Behandlung von Schmerzen aufgrund von Krebserkrankungen selten beobachtet.

Wenn Sie schon älter oder in einer sehr schlechten körperlichen Verfassung (Kachexie) sind, wird Ihr Arzt Sie besonders sorgfältig überwachen, weil es notwendig sein kann, Ihnen eine niedrigere Dosis zu verschreiben.

Die Pflaster sollen nicht in kleinere Stücke zerschnitten werden, weil Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit solcher zerteilter Pflaster nicht nachgewiesen sind.

Kinder

Fentanyl-ratiopharm sollte bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden, da nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung bei Kindern vorliegen. Eine Ausnahme ist möglich, falls der Arzt ausdrücklich *Fentanyl-ratiopharm* verordnet hat.

Bei Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm* mit anderen Arzneimitteln

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, falls Sie Barbiturate (zur Behandlung von Schlafstörungen), Buprenorphin, Nalbuphin oder Pentazocin (andere starke Schmerzmittel) verwenden. Es wird empfohlen diese nicht gleichzeitig mit *Fentanyl-ratiopharm* anzuwenden.

Wenn Sie gleichzeitig Arzneimittel anwenden, die sich auf die Funktion des Gehirns auswirken, ist die Wahrscheinlichkeit größer, dass bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten, insbesondere Probleme beim Atmen. Dies gilt beispielsweise für:

- Arzneimittel zur Behandlung von Angst (Beruhigungsmittel/Tranquilizer)
- Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen (Antidepressiva)
- Arzneimittel zur Behandlung von psychischen Störungen (Neuroleptika)
- Anästhetika: Wenn bei Ihnen ein ärztlicher oder zahnärztlicher Eingriff mit Betäubung/Narkose durchgeführt werden soll, informieren Sie den Arzt oder Zahnarzt, dass Sie *Fentanyl-ratiopharm* anwenden.
- Arzneimittel zur Behandlung von Schlafstörungen (Schlafmittel, Beruhigungsmittel)
- Arzneimittel zur Behandlung von Allergien oder Reisekrankheit (Antihistaminika/Antiemetika)
- sonstige starke Schmerzmittel (Opioide)
- Alkohol

Sie dürfen die im Folgenden aufgelisteten Arzneimittel nur unter engmaschiger ärztlicher Überwachung zusammen mit *Fentanyl-ratiopharm* anwenden. Diese Arzneimittel können die Wirkungen und Nebenwirkungen von *Fentanyl-ratiopharm* verstärken. Dies gilt beispielsweise für:

- Ritonavir (zur Behandlung von AIDS)
- Ketoconazol, Itraconazol (zur Behandlung von Pilzinfektionen)
- Diltiazem (zur Behandlung von Herzkrankheiten)
- Cimetidin (zur Behandlung von Magen-Darm-Erkrankungen)
- Makrolidantibiotika (zur Behandlung von Infektionen)

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie sog. MAO-Hemmer (z. B. Moclobemid gegen Depressionen oder Selegilin gegen Parkinson-Krankheit) einnehmen oder in den letzten 14 Tagen eingenommen haben. Wenn Sie diese Arzneimittel zusammen mit *Fentanyl-ratiopharm* anwenden, können ihre schädlichen Wirkungen (Toxizität) verstärkt werden.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bei Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm* zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Die Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm* bei gleichzeitigem Konsum alkoholischer Getränke verstärkt das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen und kann zu Atemproblemen, Blutdruckabfall, starker Sedierung und Koma führen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. *Fentanyl-ratiopharm* sollte während der Wehen oder der Geburt (einschließlich eines Kaiserschnitts) nicht angewendet werden, da Fentanyl möglicherweise zu Atemproblemen beim Neugeborenen führen kann. Wenn Sie während der Behandlung mit *Fentanyl-ratiopharm* schwanger werden, informieren Sie Ihren Arzt. *Fentanyl-ratiopharm* sollte nicht während der Schwangerschaft oder der Stillzeit angewendet werden, es sei denn, es ist unbedingt erforderlich. Die sichere Anwendung während der Schwangerschaft ist nicht nachgewiesen. Fentanyl geht in die Muttermilch über und kann möglicherweise Nebenwirkungen wie Sedierung und Atemdepression beim Säugling hervorrufen. Die Milch, die während der Behandlung oder innerhalb von 72 Stunden nach dem Entfernen des letzten Pflasters produziert wurde, muss verworfen werden.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Fentanyl-ratiopharm hat einen großen Einfluss auf die Fähigkeit, ein Fahrzeug zu lenken oder eine Maschine zu bedienen. Besonders zu Beginn der Behandlung, bei jeder Dosisänderung sowie in Verbindung mit Alkohol oder Beruhigungsmitteln (Tranquilizern) ist mit derartigen Beeinträchtigungen zu rechnen. Wenn Sie *Fentanyl-ratiopharm* über einen längeren Zeitraum in unveränderter Dosierung angewendet haben, liegt es im Ermessen Ihres Arztes, ob er Ihnen das Lenken von Fahrzeugen und das Bedienen gefährlicher Maschinen erlaubt. Während der Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm* dürfen Sie kein Fahrzeug lenken und keine gefährlichen Maschinen bedienen, wenn es Ihnen Ihr Arzt nicht ausdrücklich erlaubt hat.

3. WIE IST FENTANYL-RATIOPHARM ANZUWENDEN?

Wenden Sie *Fentanyl-ratiopharm* immer genau nach der Anweisung des Arztes an. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Ihr Arzt entscheidet welche Stärke von *Fentanyl-ratiopharm* am besten für Sie geeignet ist. Ihr Arzt trifft diese Entscheidung aufgrund der Stärke Ihrer Schmerzen, Ihres Allgemeinzustandes und der Schmerzbehandlung, die Sie bislang erhalten haben.

Es kann sein, dass die Stärke des Pflasters oder die Anzahl der Pflaster entsprechend der Wirkung angepasst werden muss. Eine wirksame Behandlung wird innerhalb von 24 Stunden nach dem Aufkleben des ersten Pflasters erreicht und die Wirkungen lassen schrittweise nach dem Entfernen des Pflasters nach. Beenden Sie die Behandlung nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt.

Die Wirkung des ersten Pflasters setzt langsam ein; es kann einen ganzen Tag dauern, bis die volle Wirkung erreicht ist. Ihr Arzt wird Ihnen deshalb möglicherweise ein zusätzliches Schmerzmittel geben, um die Zeit bis zum vollen Wirkungseintritt Ihres Fentanyl-Pflasters zu überbrücken. Danach sollte *Fentanyl-ratiopharm* die Schmerzen dauernd lindern und Sie sollten diese zusätzlichen Schmerzmittel nicht mehr benötigen. Es kann jedoch sein, dass Sie manchmal doch noch zusätzliche Schmerzmittel brauchen.

Wie *Fentanyl-ratiopharm Matrixpflaster* angewendet wird

- Finden Sie eine flache Stelle auf Ihrem Oberkörper oder Oberarm, wo die Haut nicht behaart ist, ohne Schnittwunden, ohne Flecken oder andere Hautschäden. Die Körperstelle darf nicht im Zusammenhang mit einer Strahlentherapie bestrahlt worden sein.
- Ist die Haut behaart, entfernen Sie die Haare mit einer Schere. Nicht rasieren, da Rasieren die Haut reizen kann. Muss die Haut gereinigt werden, verwenden Sie Wasser. Verwenden Sie keine Seife, Öl, Lotionen, Alkohol oder andere Reinigungsmittel, die die Haut reizen können. Die Haut muss vollkommen trocken sein, bevor das Pflaster aufgeklebt wird.
- Das Pflaster muss sofort nach dem Entnehmen aus der Verpackung aufgeklebt werden. Nach dem Entfernen der Abziehfolie wird das Pflaster mit der Handfläche für ca. 30 Sekunden fest auf die dafür vorgesehene Stelle gepresst, so dass sichergestellt wird, dass das gesamte Pflaster Kontakt mit der Haut hat. Bitte achten Sie besonders darauf, dass das Pflaster an den Rändern gut klebt.
- Ein Fentanyl-Pflaster wird üblicherweise 72 Stunden (3 Tage) lang getragen. Auf der Schachtel können Sie das Datum und die Zeit notieren, zu dem/zu der Sie das Pflaster aufgeklebt haben. Das kann Ihnen helfen sich zu erinnern, wann Sie das Pflaster wechseln müssen.
- Die Körperstelle an der das Pflaster angewandt wird, darf keinen äußeren Hitzequellen ausgesetzt werden (siehe „Besondere Vorsicht bei der Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm* ist erforderlich“)
- Da das transdermale Pflaster auf der Außenseite durch eine wasserfeste Trägerfolie geschützt ist, kann es auch beim Duschen getragen werden.
- Bei Kindern hat sich das Aufbringen der Pflaster im oberen Rückenbereich am besten bewährt, da die Kinder sie dort am wenigsten entfernen können.

Wie das transdermale Pflaster gewechselt wird

- Entfernen Sie das Pflaster nach der Zeit, die Ihnen von Ihrem Arzt genannt wurde. In den meisten Fällen sind das 72 Stunden (3 Tage), bei manchen Patienten 48 Stunden (2 Tage). Normalerweise geht das Pflaster nicht von alleine ab. Wenn Spuren des Pflasters nach dem Entfernen auf der Haut zurückbleiben, können diese mit reichlich Seife und Wasser abgewaschen werden.
- Falten Sie das benutzte Pflaster in der Mitte so zusammen, dass die Klebeflächen aufeinander kleben. Legen Sie benutzte Pflaster in die Schachtel zurück und werfen Sie sie weg oder bringen Sie sie, wenn möglich, in die Apotheke zurück.
- Kleben Sie ein neues Pflaster, wie oben beschrieben, auf eine andere Hautstelle auf. Zuvor verwendete Hautstellen sollten für die nächsten 7 Tage unbenutzt bleiben.

Wenn Sie eine größere Menge von *Fentanyl-ratiopharm* angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Pflaster aufgeklebt haben als verschrieben, entfernen Sie die Pflaster und informieren Sie Ihren Arzt oder Ihr Krankenhaus und fragen Sie nach dem Risiko.

Das häufigste Anzeichen einer Überdosierung ist verminderte Fähigkeit zu atmen. Die Symptome sind, dass die Person anormal langsam oder schwach atmet. Wenn das auftritt, entfernen Sie das Pflaster und informieren Sie umgehend einen Arzt. Halten Sie die Person durch Sprechen oder gelegentliches Rütteln wach, während Sie auf den Arzt warten.

Andere Anzeichen und Symptome einer Überdosierung sind Benommenheit, niedrige Körpertemperatur, langsamer Herzschlag, herabgesetzter Muskeltonus, starke Sedierung, Verlust der Bewegungskoordination, Verkleinerung der Pupillen und Krämpfe.

Wenn Sie die Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm* vergessen haben

Sie dürfen unter keinen Umständen die doppelte Dosis verwenden.

Falls von Ihrem Arzt nicht anders angeordnet, sollten Sie Ihr Pflaster alle drei Tage (alle 72 Stunden) zur gleichen Tageszeit wechseln. Wenn Sie vergessen haben Ihr Pflaster zu wechseln, dann wechseln Sie es, sobald Sie sich daran erinnern. Wenn es schon viel zu spät ist, Ihr Pflaster zu wechseln, informieren Sie Ihren Arzt, da Sie möglicherweise zusätzliche Schmerzmittel benötigen.

Wenn Sie die Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm* beenden

Falls Sie die Behandlung unterbrechen oder beenden möchten, sollten Sie immer mit Ihrem Arzt über die Gründe der Beendigung und über Ihre weitere Behandlung sprechen.

Eine Langzeitanwendung von *Fentanyl-ratiopharm* kann zu einer physischen Gewöhnung führen.

Wenn Sie aufhören die Pflaster anzuwenden, können Sie sich unwohl fühlen.

Da das Risiko von Entzugerscheinungen größer ist wenn die Behandlung plötzlich gestoppt wird, sollten Sie niemals selbstständig die Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm* beenden, sondern immer zuerst Ihren Arzt konsultieren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann *Fentanyl-ratiopharm* Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

<i>sehr häufig</i>	<i>mehr als 1 von 10 Behandelten</i>
<i>häufig</i>	<i>weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten</i>
<i>gelegentlich</i>	<i>weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1000 Behandelten</i>
<i>selten</i>	<i>weniger als 1 von 1000, aber mehr als 1 von 10.000 Behandelten</i>
<i>sehr selten</i>	<i>weniger als 1 von 10.000 Behandelten, einschließlich Einzelfälle</i>

Wenn eine der folgenden schwerwiegenden, sehr seltenen Nebenwirkungen auftritt, brechen Sie die Behandlung ab und informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder suchen Sie ein Krankenhaus auf: schwere Atemdepression (schwere Atemlosigkeit, rasselnde Atmung) oder vollständige Blockade des Verdauungskanal (krampfartige Schmerzen, Erbrechen, Blähungen).

Weitere Nebenwirkungen

Sehr häufig: Benommenheit, Kopfschmerz, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Schwitzen, Juckreiz.

Der Juckreiz verschwindet normalerweise innerhalb von einem Tag nach Entfernen des Pflasters.

- Häufig:** Gefühl von ungewöhnlicher Schläfrigkeit oder Müdigkeit (dämpfende Wirkung auf die Gehirnfunktion), Nervosität, Appetitlosigkeit, Mundtrockenheit, Bauchschmerzen, Hautreaktionen an der Anwendungsstelle.
- Gelegentlich:** ungewöhnliche Hochstimmung (Euphorie), Gedächtnisverlust, Schlafstörungen, Halluzinationen, Agitiertheit, Zittern, Empfindungsstörungen, Sprachstörungen, Abfall oder Anstieg des Blutdruckes und des Herzschlags, Atembeschwerden, Durchfall (Diarrhoe), Schwierigkeiten beim Wasserlassen (Harnretention), Hautausschlag, Hautrötung (Erythem).
Hautausschlag und Hautrötung verschwinden normalerweise innerhalb von einem Tag nach Entfernen des Pflasters.
- Selten:** unregelmäßiger Herzschlag, Erweiterung der Venen, Schluckauf, Wasseransammlung in Geweben, Kältegefühl.
- Sehr selten:** generalisierte akute allergische Reaktionen mit Blutdruckabfall und/oder Atembeschwerden (anaphylaktische Reaktionen), Wahnideen, Erregungszustände, Schwächegefühl, Depression, Angstzustände, Verwirrtheit, Störung der Sexualfunktion, Entzugserscheinungen, Koordinationsstörungen, Krampfanfälle (einschließlich klonischer und Grand mal Anfälle), eingeschränkte Sehschärfe, eingeschränkte Atmung (Atemdepression), Atemstillstand (Apnoe), schmerzhafte Blähungen, Darmverschluss, Schmerzen der Harnblase, verringerte Harnmenge (reduzierte Urinexkretion).

Wenn Sie bereits seit einiger Zeit *Fentanyl-ratiopharm* verwendet haben, kann sich die Wirkung von *Fentanyl-ratiopharm* für Sie verringern, so dass eine Dosisanpassung nötig wird (mögliche Gewöhnung [Toleranzentwicklung]).

Ebenfalls kann sich eine physische Abhängigkeit entwickeln und Sie verspüren möglicherweise Entzugserscheinungen, wenn Sie die Anwendung der Pflaster plötzlich beenden.

Entzugssymptome können Übelkeit, Erbrechen, Durchfall (Diarrhoe), Angstzustände und Zittern sein.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST FENTANYL-RATIOPHARM AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren, auch nach der Anwendung. Große Mengen des Wirkstoffs bleiben auch nach der Anwendung im transdermalen Pflaster.

Sie dürfen *Fentanyl-ratiopharm* nach dem auf der Verpackung angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Nicht über 25 °C lagern.

Aus Umwelt- und Sicherheitsgründen müssen benutzte und unbenutzte Pflaster, und Pflaster deren Haltbarkeit abgelaufen ist, weggeworfen oder in die Apotheke zur Entsorgung zurückgebracht werden. Gebrauchte Pflaster sollten in der Mitte zusammengefaltet werden, so dass die Klebeflächen zusammenkleben. Legen Sie benutzte Pflaster in die Schachtel zurück und werfen Sie sie weg oder bringen Sie sie, wenn möglich, in die Apotheke zurück.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was *Fentanyl-ratiopharm* enthält

- Der Wirkstoff ist Fentanyl.
Jedes Pflaster setzt 75 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde frei. Jedes Pflaster mit 22,5 cm² Fläche enthält 12,375 mg Fentanyl.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Klebeschicht (Matrix): Poly[(2-ethylhexyl)acrylat-co-(2-hydroxyethyl)acrylat-co-methylacrylat]
Trägerfolie: Polypropylenfolie, blaue Drucktinte
Abziehfolie: Poly(ethylenterephthalat)folie (silikonisiert)

Wie *Fentanyl-ratiopharm* aussieht und Inhalt der Packung

Fentanyl-ratiopharm ist ein transparentes transdermales Pflaster mit einer Klebefläche, damit es auf die Haut geklebt werden kann. Die Pflaster sind mit einem blauen Aufdruck der Stärke versehen. *Fentanyl-ratiopharm* ist in Packungsgrößen mit 3, 5, 10 oder 20 transdermalen Pflastern erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}
{Tel.-Nr.}
{Fax-Nr.}
{e-mail}

Hersteller

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Str. 3
89143 Blaubeuren
Deutschland

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

Österreich	Fenturogenox 75 µg/h - transdermales Matrixpflaster
Deutschland	Fentanyl-ratiopharm 75 µg/h TTS
Spanien	Fentanilo Matrix ratiomed 75 microgramos/h parches transdérmicos EFG
Frankreich	Fentanyl-ratio 75 µg/h, dispositif transdermique
Niederlande	Fentanyl ratiopharm 75, pleister voor transdermaal gebruik 75 µg/uur
Vereinigtes Königreich	Ribofen 75 microgram/hr Transdermal patch

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im {MM/JJJJ}

[ist national auszufüllen]

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Fentanyl-ratiopharm 100 µg/h TTS und zugehörige Namen (siehe Annex I)

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Fentanyl

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist *Fentanyl-ratiopharm* und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm* beachten?
3. Wie ist *Fentanyl-ratiopharm* anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist *Fentanyl-ratiopharm* aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST FENTANYL-RATIOPHARM UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Fentanyl ist ein Vertreter aus einer Gruppe stark wirksamer Schmerzmittel, den sog. Opioiden. Das Schmerzmittel, Fentanyl, wird langsam aus dem Pflaster freigesetzt und dringt durch die Haut in den Körper ein.

Fentanyl-ratiopharm wird angewendet zur Behandlung von schweren und langanhaltenden Schmerzen, die nur mit starken Schmerzmitteln ausreichend behandelt werden können.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON FENTANYL-RATIOPHARM BEACHTEN?

***Fentanyl-ratiopharm* darf nicht angewendet werden**

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Fentanyl oder einen der sonstigen Bestandteile des Pflasters sind.
- wenn Sie nur kurzzeitige Schmerzen haben, z. B. nach einem operativen Eingriff.
- wenn Ihr zentrales Nervensystem schwer beeinträchtigt ist, z. B. bei Gehirnverletzung.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm* ist erforderlich

WARNHINWEIS:

Fentanyl-ratiopharm ist ein Arzneimittel, das für Kinder lebensbedrohlich sein kann. Das trifft auch auf benutzte transdermale Pflaster zu.

Bedenken Sie, dass das Aussehen des Arzneimittels für ein Kind verlockend sein könnte.

Fentanyl-ratiopharm kann lebensbedrohliche Nebenwirkungen bei Personen haben, die verschriebene opioidhaltige Arzneimittel nicht regelmäßig anwenden.

Bevor Sie mit der Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm* beginnen, müssen Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie an einer der unten angegebenen Erkrankungen leiden, denn in diesen Fällen ist das Risiko von Nebenwirkungen höher und/oder Ihr Arzt muss Ihnen möglicherweise eine niedrigere Fentanyl-Dosis verschreiben.

- Asthma, Atemdepression oder eine Lungenerkrankung
- niedriger Blutdruck
- beeinträchtigte Leberfunktion
- beeinträchtigte Nierenfunktion
- wenn Sie eine Kopfverletzung, einen Gehirntumor, Anzeichen eines erhöhten intrakraniellen Druckes (z. B. Kopfschmerzen, Sehstörungen), Veränderungen ihres Bewusstseins, einen Verlust des Bewusstseins hatten oder im Koma lagen
- langsamer unregelmäßiger Herzschlag (Bradyarrhythmie)
- Myasthenia gravis (eine Erkrankung, die zu Ermüdung und Schwäche der Muskeln führt)

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie während der Behandlung Fieber bekommen, da die erhöhte Körpertemperatur dazu führen kann, dass zu viel Wirkstoff durch die Haut gelangt. Aus demselben Grund sollten Sie es vermeiden, das Pflaster auf der Haut direkter Hitze, wie elektrischen Wärmendecken, Wärmflaschen, Sauna, Solarium oder heißen Bädern auszusetzen. Es ist erlaubt sich in der Sonne aufzuhalten, Sie müssen das Pflaster jedoch an heißen Sommertagen mit Kleidung schützen.

Wenn Sie *Fentanyl-ratiopharm* längere Zeit anwenden, können sich Gewöhnung, physische oder psychische Abhängigkeit entwickeln. Dies wird jedoch während einer Behandlung von Schmerzen aufgrund von Krebserkrankungen selten beobachtet.

Wenn Sie schon älter oder in einer sehr schlechten körperlichen Verfassung (Kachexie) sind, wird Ihr Arzt Sie besonders sorgfältig überwachen, weil es notwendig sein kann, Ihnen eine niedrigere Dosis zu verschreiben.

Die Pflaster sollen nicht in kleinere Stücke zerschnitten werden, weil Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit solcher zerteilter Pflaster nicht nachgewiesen sind.

Kinder

Fentanyl-ratiopharm sollte bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden, da nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung bei Kindern vorliegen. Eine Ausnahme ist möglich, falls der Arzt ausdrücklich *Fentanyl-ratiopharm* verordnet hat.

Bei Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm* mit anderen Arzneimitteln

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, falls Sie Barbiturate (zur Behandlung von Schlafstörungen), Buprenorphin, Nalbuphin oder Pentazocin (andere starke Schmerzmittel) verwenden. Es wird empfohlen diese nicht gleichzeitig mit *Fentanyl-ratiopharm* anzuwenden.

Wenn Sie gleichzeitig Arzneimittel anwenden, die sich auf die Funktion des Gehirns auswirken, ist die Wahrscheinlichkeit größer, dass bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten, insbesondere Probleme beim Atmen. Dies gilt beispielsweise für:

- Arzneimittel zur Behandlung von Angst (Beruhigungsmittel/Tranquilizer)
- Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen (Antidepressiva)
- Arzneimittel zur Behandlung von psychischen Störungen (Neuroleptika)
- Anästhetika: Wenn bei Ihnen ein ärztlicher oder zahnärztlicher Eingriff mit Betäubung/Narkose durchgeführt werden soll, informieren Sie den Arzt oder Zahnarzt, dass Sie *Fentanyl-ratiopharm* anwenden.
- Arzneimittel zur Behandlung von Schlafstörungen (Schlafmittel, Beruhigungsmittel)
- Arzneimittel zur Behandlung von Allergien oder Reisekrankheit (Antihistaminika/Antiemetika)
- sonstige starke Schmerzmittel (Opioide)
- Alkohol

Sie dürfen die im Folgenden aufgelisteten Arzneimittel nur unter engmaschiger ärztlicher Überwachung zusammen mit *Fentanyl-ratiopharm* anwenden. Diese Arzneimittel können die Wirkungen und Nebenwirkungen von *Fentanyl-ratiopharm* verstärken. Dies gilt beispielsweise für:

- Ritonavir (zur Behandlung von AIDS)
- Ketoconazol, Itraconazol (zur Behandlung von Pilzinfektionen)
- Diltiazem (zur Behandlung von Herzkrankheiten)
- Cimetidin (zur Behandlung von Magen-Darm-Erkrankungen)
- Makrolidantibiotika (zur Behandlung von Infektionen)

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie sog. MAO-Hemmer (z. B. Moclobemid gegen Depressionen oder Selegilin gegen Parkinson-Krankheit) einnehmen oder in den letzten 14 Tagen eingenommen haben. Wenn Sie diese Arzneimittel zusammen mit *Fentanyl-ratiopharm* anwenden, können ihre schädlichen Wirkungen (Toxizität) verstärkt werden.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bei Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm* zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Die Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm* bei gleichzeitigem Konsum alkoholischer Getränke verstärkt das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen und kann zu Atemproblemen, Blutdruckabfall, starker Sedierung und Koma führen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. *Fentanyl-ratiopharm* sollte während der Wehen oder der Geburt (einschließlich eines Kaiserschnitts) nicht angewendet werden, da Fentanyl möglicherweise zu Atemproblemen beim Neugeborenen führen kann. Wenn Sie während der Behandlung mit *Fentanyl-ratiopharm* schwanger werden, informieren Sie Ihren Arzt. *Fentanyl-ratiopharm* sollte nicht während der Schwangerschaft oder der Stillzeit angewendet werden, es sei denn, es ist unbedingt erforderlich. Die sichere Anwendung während der Schwangerschaft ist nicht nachgewiesen. Fentanyl geht in die Muttermilch über und kann möglicherweise Nebenwirkungen wie Sedierung und Atemdepression beim Säugling hervorrufen. Die Milch, die während der Behandlung oder innerhalb von 72 Stunden nach dem Entfernen des letzten Pflasters produziert wurde, muss verworfen werden.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Fentanyl-ratiopharm hat einen großen Einfluss auf die Fähigkeit, ein Fahrzeug zu lenken oder eine Maschine zu bedienen. Besonders zu Beginn der Behandlung, bei jeder Dosisänderung sowie in Verbindung mit Alkohol oder Beruhigungsmitteln (Tranquilizern) ist mit derartigen Beeinträchtigungen zu rechnen. Wenn Sie *Fentanyl-ratiopharm* über einen längeren Zeitraum in unveränderter Dosierung angewendet haben, liegt es im Ermessen Ihres Arztes, ob er Ihnen das Lenken von Fahrzeugen und das Bedienen gefährlicher Maschinen erlaubt. Während der Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm* dürfen Sie kein Fahrzeug lenken und keine gefährlichen Maschinen bedienen, wenn es Ihnen Ihr Arzt nicht ausdrücklich erlaubt hat.

3. WIE IST FENTANYL-RATIOPHARM ANZUWENDEN?

Wenden Sie *Fentanyl-ratiopharm* immer genau nach der Anweisung des Arztes an. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Ihr Arzt entscheidet welche Stärke von *Fentanyl-ratiopharm* am besten für Sie geeignet ist. Ihr Arzt trifft diese Entscheidung aufgrund der Stärke Ihrer Schmerzen, Ihres Allgemeinzustandes und der Schmerzbehandlung, die Sie bislang erhalten haben.

Es kann sein, dass die Stärke des Pflasters oder die Anzahl der Pflaster entsprechend der Wirkung angepasst werden muss. Eine wirksame Behandlung wird innerhalb von 24 Stunden nach dem Aufkleben des ersten Pflasters erreicht und die Wirkungen lassen schrittweise nach dem Entfernen des Pflasters nach. Beenden Sie die Behandlung nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt.

Die Wirkung des ersten Pflasters setzt langsam ein; es kann einen ganzen Tag dauern, bis die volle Wirkung erreicht ist. Ihr Arzt wird Ihnen deshalb möglicherweise ein zusätzliches Schmerzmittel geben, um die Zeit bis zum vollen Wirkungseintritt Ihres Fentanyl-Pflasters zu überbrücken. Danach sollte *Fentanyl-ratiopharm* die Schmerzen dauernd lindern und Sie sollten diese zusätzlichen Schmerzmittel nicht mehr benötigen. Es kann jedoch sein, dass Sie manchmal doch noch zusätzliche Schmerzmittel brauchen.

Wie *Fentanyl-ratiopharm Matrixpflaster* angewendet wird

- Finden Sie eine flache Stelle auf Ihrem Oberkörper oder Oberarm, wo die Haut nicht behaart ist, ohne Schnittwunden, ohne Flecken oder andere Hautschäden. Die Körperstelle darf nicht im Zusammenhang mit einer Strahlentherapie bestrahlt worden sein.
- Ist die Haut behaart, entfernen Sie die Haare mit einer Schere. Nicht rasieren, da Rasieren die Haut reizen kann. Muss die Haut gereinigt werden, verwenden Sie Wasser. Verwenden Sie keine Seife, Öl, Lotionen, Alkohol oder andere Reinigungsmittel, die die Haut reizen können. Die Haut muss vollkommen trocken sein, bevor das Pflaster aufgeklebt wird.
- Das Pflaster muss sofort nach dem Entnehmen aus der Verpackung aufgeklebt werden. Nach dem Entfernen der Abziehfolie wird das Pflaster mit der Handfläche für ca. 30 Sekunden fest auf die dafür vorgesehene Stelle gepresst, so dass sichergestellt wird, dass das gesamte Pflaster Kontakt mit der Haut hat. Bitte achten Sie besonders darauf, dass das Pflaster an den Rändern gut klebt.
- Ein Fentanyl-Pflaster wird üblicherweise 72 Stunden (3 Tage) lang getragen. Auf der Schachtel können Sie das Datum und die Zeit notieren, zu dem/zu der Sie das Pflaster aufgeklebt haben. Das kann Ihnen helfen sich zu erinnern, wann Sie das Pflaster wechseln müssen.
- Die Körperstelle an der das Pflaster angewandt wird, darf keinen äußeren Hitzequellen ausgesetzt werden (siehe „Besondere Vorsicht bei der Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm* ist erforderlich“)
- Da das transdermale Pflaster auf der Außenseite durch eine wasserfeste Trägerfolie geschützt ist, kann es auch beim Duschen getragen werden.
- Bei Kindern hat sich das Aufbringen der Pflaster im oberen Rückenbereich am besten bewährt, da die Kinder sie dort am wenigsten entfernen können.

Wie das transdermale Pflaster gewechselt wird

- Entfernen Sie das Pflaster nach der Zeit, die Ihnen von Ihrem Arzt genannt wurde. In den meisten Fällen sind das 72 Stunden (3 Tage), bei manchen Patienten 48 Stunden (2 Tage). Normalerweise geht das Pflaster nicht von alleine ab. Wenn Spuren des Pflasters nach dem Entfernen auf der Haut zurückbleiben, können diese mit reichlich Seife und Wasser abgewaschen werden.
- Falten Sie das benutzte Pflaster in der Mitte so zusammen, dass die Klebeflächen aufeinander kleben. Legen Sie benutzte Pflaster in die Schachtel zurück und werfen Sie sie weg oder bringen Sie sie, wenn möglich, in die Apotheke zurück.
- Kleben Sie ein neues Pflaster, wie oben beschrieben, auf eine andere Hautstelle auf. Zuvor verwendete Hautstellen sollten für die nächsten 7 Tage unbenutzt bleiben.

Wenn Sie eine größere Menge von *Fentanyl-ratiopharm* angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Pflaster aufgeklebt haben als verschrieben, entfernen Sie die Pflaster und informieren Sie Ihren Arzt oder Ihr Krankenhaus und fragen Sie nach dem Risiko.

Das häufigste Anzeichen einer Überdosierung ist verminderte Fähigkeit zu atmen. Die Symptome sind, dass die Person anormal langsam oder schwach atmet. Wenn das auftritt, entfernen Sie das Pflaster und informieren Sie umgehend einen Arzt. Halten Sie die Person durch Sprechen oder gelegentliches Rütteln wach, während Sie auf den Arzt warten.

Andere Anzeichen und Symptome einer Überdosierung sind Benommenheit, niedrige Körpertemperatur, langsamer Herzschlag, herabgesetzter Muskeltonus, starke Sedierung, Verlust der Bewegungskoordination, Verkleinerung der Pupillen und Krämpfe.

Wenn Sie die Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm* vergessen haben

Sie dürfen unter keinen Umständen die doppelte Dosis verwenden.

Falls von Ihrem Arzt nicht anders angeordnet, sollten Sie Ihr Pflaster alle drei Tage (alle 72 Stunden) zur gleichen Tageszeit wechseln. Wenn Sie vergessen haben Ihr Pflaster zu wechseln, dann wechseln Sie es, sobald Sie sich daran erinnern. Wenn es schon viel zu spät ist, Ihr Pflaster zu wechseln, informieren Sie Ihren Arzt, da Sie möglicherweise zusätzliche Schmerzmittel benötigen.

Wenn Sie die Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm* beenden

Falls Sie die Behandlung unterbrechen oder beenden möchten, sollten Sie immer mit Ihrem Arzt über die Gründe der Beendigung und über Ihre weitere Behandlung sprechen.

Eine Langzeitanwendung von *Fentanyl-ratiopharm* kann zu einer physischen Gewöhnung führen.

Wenn Sie aufhören die Pflaster anzuwenden, können Sie sich unwohl fühlen.

Da das Risiko von Entzugerscheinungen größer ist wenn die Behandlung plötzlich gestoppt wird, sollten Sie niemals selbstständig die Anwendung von *Fentanyl-ratiopharm* beenden, sondern immer zuerst Ihren Arzt konsultieren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann *Fentanyl-ratiopharm* Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

<i>sehr häufig</i>	<i>mehr als 1 von 10 Behandelten</i>
<i>häufig</i>	<i>weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten</i>
<i>gelegentlich</i>	<i>weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1000 Behandelten</i>
<i>selten</i>	<i>weniger als 1 von 1000, aber mehr als 1 von 10.000 Behandelten</i>
<i>sehr selten</i>	<i>weniger als 1 von 10.000 Behandelten, einschließlich Einzelfälle</i>

Wenn eine der folgenden schwerwiegenden, sehr seltenen Nebenwirkungen auftritt, brechen Sie die Behandlung ab und informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder suchen Sie ein Krankenhaus auf: schwere Atemdepression (schwere Atemlosigkeit, rasselnde Atmung) oder vollständige Blockade des Verdauungskanal (krampfartige Schmerzen, Erbrechen, Blähungen).

Weitere Nebenwirkungen

Sehr häufig: Benommenheit, Kopfschmerz, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Schwitzen, Juckreiz.

Der Juckreiz verschwindet normalerweise innerhalb von einem Tag nach Entfernen des Pflasters.

- Häufig:** Gefühl von ungewöhnlicher Schläfrigkeit oder Müdigkeit (dämpfende Wirkung auf die Gehirnfunktion), Nervosität, Appetitlosigkeit, Mundtrockenheit, Bauchschmerzen, Hautreaktionen an der Anwendungsstelle.
- Gelegentlich:** ungewöhnliche Hochstimmung (Euphorie), Gedächtnisverlust, Schlafstörungen, Halluzinationen, Agitiertheit, Zittern, Empfindungsstörungen, Sprachstörungen, Abfall oder Anstieg des Blutdruckes und des Herzschlags, Atembeschwerden, Durchfall (Diarrhoe), Schwierigkeiten beim Wasserlassen (Harnretention), Hautausschlag, Hautrötung (Erythem).
Hautausschlag und Hautrötung verschwinden normalerweise innerhalb von einem Tag nach Entfernen des Pflasters.
- Selten:** unregelmäßiger Herzschlag, Erweiterung der Venen, Schluckauf, Wasseransammlung in Geweben, Kältegefühl.
- Sehr selten:** generalisierte akute allergische Reaktionen mit Blutdruckabfall und/oder Atembeschwerden (anaphylaktische Reaktionen), Wahnideen, Erregungszustände, Schwächegefühl, Depression, Angstzustände, Verwirrtheit, Störung der Sexualfunktion, Entzugserscheinungen, Koordinationsstörungen, Krampfanfälle (einschließlich klonischer und Grand mal Anfälle), eingeschränkte Sehschärfe, eingeschränkte Atmung (Atemdepression), Atemstillstand (Apnoe), schmerzhafte Blähungen, Darmverschluss, Schmerzen der Harnblase, verringerte Harnmenge (reduzierte Urinexkretion).

Wenn Sie bereits seit einiger Zeit *Fentanyl-ratiopharm* verwendet haben, kann sich die Wirkung von *Fentanyl-ratiopharm* für Sie verringern, so dass eine Dosisanpassung nötig wird (mögliche Gewöhnung [Toleranzentwicklung]).

Ebenfalls kann sich eine physische Abhängigkeit entwickeln und Sie verspüren möglicherweise Entzugserscheinungen, wenn Sie die Anwendung der Pflaster plötzlich beenden.

Entzugssymptome können Übelkeit, Erbrechen, Durchfall (Diarrhoe), Angstzustände und Zittern sein.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST FENTANYL-RATIOPHARM AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren, auch nach der Anwendung. Große Mengen des Wirkstoffs bleiben auch nach der Anwendung im transdermalen Pflaster.

Sie dürfen *Fentanyl-ratiopharm* nach dem auf der Verpackung angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Nicht über 25 °C lagern.

Aus Umwelt- und Sicherheitsgründen müssen benutzte und unbenutzte Pflaster, und Pflaster deren Haltbarkeit abgelaufen ist, weggeworfen oder in die Apotheke zur Entsorgung zurückgebracht werden. Gebrauchte Pflaster sollten in der Mitte zusammengefaltet werden, so dass die Klebeflächen zusammenkleben. Legen Sie benutzte Pflaster in die Schachtel zurück und werfen Sie sie weg oder bringen Sie sie, wenn möglich, in die Apotheke zurück.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was *Fentanyl-ratiopharm* enthält

- Der Wirkstoff ist Fentanyl.
Jedes Pflaster setzt 100 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde frei. Jedes Pflaster mit 30 cm² Fläche enthält 16,5 mg Fentanyl.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Klebeschicht (Matrix): Poly[(2-ethylhexyl)acrylat-co-(2-hydroxyethyl)acrylat-co-methylacrylat]
Trägerfolie: Polypropylenfolie, blaue Drucktinte
Abziehfolie: Poly(ethylenterephthalat)folie (silikonisiert)

Wie *Fentanyl-ratiopharm* aussieht und Inhalt der Packung

Fentanyl-ratiopharm ist ein transparentes transdermales Pflaster mit einer Klebefläche, damit es auf die Haut geklebt werden kann. Die Pflaster sind mit einem blauen Aufdruck der Stärke versehen. *Fentanyl-ratiopharm* ist in Packungsgrößen mit 3, 5, 10 oder 20 transdermalen Pflastern erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}
{Tel.-Nr.}
{Fax-Nr.}
{e-mail}

Hersteller

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Str. 3
89143 Blaubeuren
Deutschland

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

Österreich	Fenturogenox 100 µg/h - transdermales Matrixpflaster
Deutschland	Fentanyl-ratiopharm 100µg/h TTS
Spanien	Fentanilo Matrix ratiomed 100microgramos/h parches transdérmicos EFG
Frankreich	Fentanyl-ratio 100µg/h, dispositif transdermique
Niederlande	Fentanyl ratiopharm 100, pleister voor transdermaal gebruik 100 µg/uur
Vereinigtes Königreich	Ribofen 100 microgram/hr Transdermal patch

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im {MM/JJJJ}

[ist national auszufüllen]