

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fentanyl Ribosepharm 200 Mikrogramm Lutschtablette, gepresst mit integriertem Applikator zur Anwendung in der Mundhöhle

Fentanyl Ribosepharm 400 Mikrogramm Lutschtablette, gepresst mit integriertem Applikator zur Anwendung in der Mundhöhle

Fentanyl Ribosepharm 600 Mikrogramm Lutschtablette, gepresst mit integriertem Applikator zur Anwendung in der Mundhöhle

Fentanyl Ribosepharm 800 Mikrogramm Lutschtablette, gepresst mit integriertem Applikator zur Anwendung in der Mundhöhle

Fentanyl Ribosepharm 1200 Mikrogramm Lutschtablette, gepresst mit integriertem Applikator zur Anwendung in der Mundhöhle

Fentanyl Ribosepharm 1600 Mikrogramm Lutschtablette, gepresst mit integriertem Applikator zur Anwendung in der Mundhöhle

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Fentanyl Ribosepharm 200 Mikrogramm Lutschtablette, gepresst

Eine Lutschtablette, gepresst enthält 200 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat).

Fentanyl Ribosepharm 400 Mikrogramm Lutschtablette, gepresst

Eine Lutschtablette, gepresst enthält 400 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat).

Fentanyl Ribosepharm 600 Mikrogramm Lutschtablette, gepresst

Eine Lutschtablette, gepresst enthält 600 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat).

Fentanyl Ribosepharm 800 Mikrogramm Lutschtablette, gepresst

Eine Lutschtablette, gepresst enthält 800 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat).

Fentanyl Ribosepharm 1200 Mikrogramm Lutschtablette, gepresst

Eine Lutschtablette, gepresst enthält 1200 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat).

Fentanyl Ribosepharm 1600 Mikrogramm Lutschtablette, gepresst

Eine Lutschtablette, gepresst enthält 1600 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Eine Lutschtablette, gepresst enthält 1,89 g Glucose (als Stärkehydrolysat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lutschtablette, gepresst.

Fentanyl Ribosepharm ist eine weiße oder leicht gelbliche, zylindrische Lutschtablette mit einer Dicke von 17-20 mm und einem Durchmesser von 11-12 mm, auf der die jeweilige Wirkstärke aufgedruckt ist. Sie ist an einem Kunststoffstiel am gegenüberliegenden Ende angebracht, der ebenfalls mit der Wirkstärke gekennzeichnet ist. Die Lutschtabletten können während der Lagerung bräunliche Flecken entwickeln.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Fentanyl Ribosepharm ist für die Behandlung von Durchbruchschmerzen bei Patienten bestimmt, deren chronische Tumorschmerzen bereits mit Opioiden als Basistherapie behandelt werden. Durchbruchschmerzen manifestieren sich als vorübergehende Exazerbation von chronischen Schmerzen, die ansonsten unter Kontrolle gebracht sind.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Zur Minimierung der Risiken Opioid-bedingter Nebenwirkungen und zur Bestimmung der „erfolgreichen“ Dosis ist die engmaschige ärztliche Kontrolle der Patienten in der Titrationsphase oder bei Dosisanpassung unbedingt erforderlich.

Fentanyl Ribosepharm ist nicht auf Basis der gleichen Dosierung (μg zu μg) mit anderen zur Behandlung von Tumordurchbruchschmerzen zugelassenen kurzwirksamen Fentanyl-Präparaten austauschbar, da sich die pharmakokinetischen Profile und/oder Dosierschemata für diese Produkte signifikant unterscheiden. Die Patienten sollten angewiesen werden, für die Behandlung von Tumordurchbruchschmerzen jeweils nur ein kurzwirksames Fentanyl-Präparat anzuwenden und andere Fentanyl-Präparate zur Behandlung von Durchbruchschmerzen zu entsorgen, wenn die Behandlung auf Fentanyl Ribosepharm umgestellt wird. Es sollte dem Patienten nur eine minimale Anzahl an verschiedenen Fentanyl Ribosepharm-Wirkstärken gleichzeitig zur Verfügung stehen, um eine Verwechslung und mögliche Überdosierung zu verhindern.

Alle nicht verwendeten Fentanyl Ribosepharm-Lutschtabletten, die der Patient nicht mehr benötigt, müssen ordnungsgemäß entsorgt werden. Die Patienten müssen daran erinnert werden, Fentanyl Ribosepharm für Kinder unzugänglich aufzubewahren.

Erwachsene

Dosistitration und Erhaltungstherapie

Fentanyl Ribosepharm sollte individuell auf eine „erfolgreiche“ Dosis eingestellt werden, die für eine ausreichende Schmerzlinderung sorgt und Nebenwirkungen minimiert. In klinischen Studien konnte die erfolgreiche Dosis von Fentanyl-Lutschtabletten gegen Durchbruchschmerzen anhand der täglichen Erhaltungsdosis des Opioids nicht vorhergesagt werden.

a) Titration

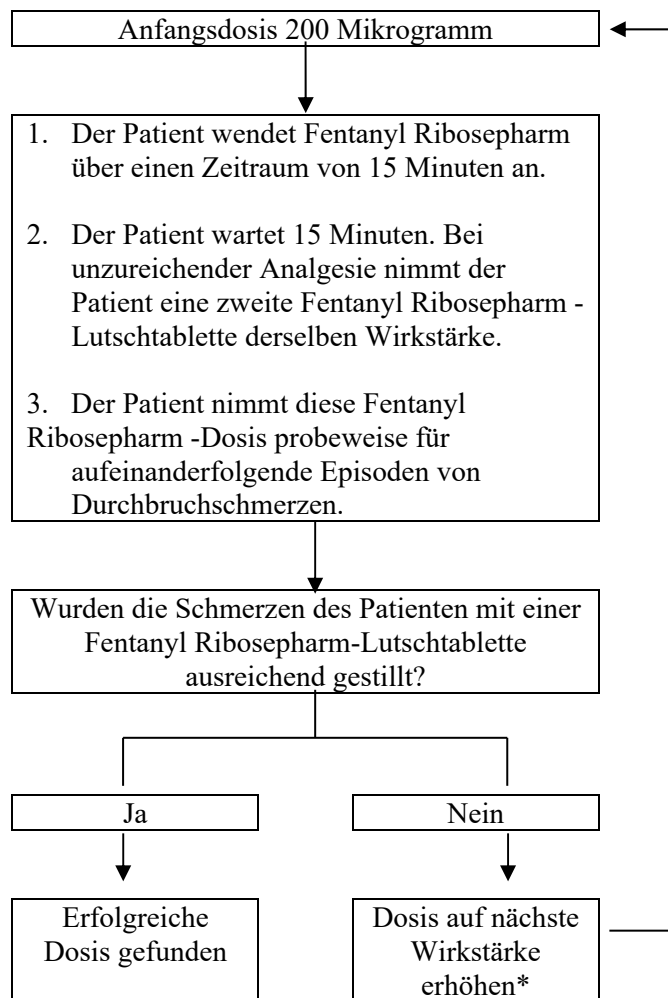
Bevor die Patienten auf Fentanyl Ribosepharm eingestellt werden, wird davon ausgegangen, dass die vorbestehenden chronischen Schmerzen durch eine Opioid-Therapie unter Kontrolle gebracht sind und dass in der Regel höchstens vier Episoden mit Durchbruchschmerzen pro Tag auftreten.

Die Anfangsdosis von Fentanyl Ribosepharm sollte 200 Mikrogramm betragen, wobei die Dosis nach Bedarf schrittweise durch die Palette der verfügbaren Wirkstärken (200, 400, 600, 800, 1200 und 1600 Mikrogramm) hochtitriert wird. Die Patienten sollten sorgfältig überwacht werden, bis eine Dosis erreicht ist, die mit einer einzelnen Lutschtablette pro Durchbruchschmerzepisode bei akzeptablen Nebenwirkungen ausreichend schmerzstillend wirkt. Diese Dosis wird als erfolgreiche Dosis bezeichnet.

Wenn in der Titrationsphase nicht innerhalb von 30 Minuten nach Anbruch der ersten Lutschtablette (d. h. 15 Minuten nach vollständiger Aufnahme einer einzelnen Fentanyl Ribosepharm-Lutschtablette) eine ausreichende Analgesie erreicht wird, kann eine zweite Fentanyl Ribosepharm-Lutschtablette der gleichen Wirkstärke angewendet werden. Zur Behandlung einer einzelnen Schmerzepisode sollten nicht mehr als zwei Fentanyl Ribosepharm-Lutschtabletten verwendet werden. Bei einer Dosis von 1600 Mikrogramm werden vermutlich nur wenige Patienten eine zweite Dosis benötigen.

Wenn zur Behandlung von aufeinanderfolgenden Episoden von Durchbruchschmerzen pro Episode mehr als eine Lutschtablette benötigt wird, sollte eine Erhöhung der Dosis auf die nächst höhere verfügbare Wirkstärke in Erwägung gezogen werden.

Fentanyl Ribosepharm Dosistitration



* Verfügbare Wirkstärken: 200, 400, 600, 800, 1200 und 1600 Mikrogramm.

b) Erhaltungstherapie

Sobald eine erfolgreiche Dosis gefunden wurde (d. h. wenn durchschnittlich eine einzelne Lutschtablette zur wirksamen Behandlung einer Episode ausreicht), sollten die Patienten auf dieser Dosis gehalten werden, und der Verbrauch sollte auf eine Höchstmenge von vier Fentanyl Ribosepharm-Lutschtabletten pro Tag beschränkt werden.

Die Patienten sollten ärztlich überwacht werden, um sicherzustellen, dass die Höchstmenge von vier Fentanyl Ribosepharm-Lutschtabletten pro Tag nicht überschritten wird.

Erneute Dosisanpassung

Die Fentanyl Ribosepharm-Erhaltungsdosis sollte dann erhöht werden, wenn mehrere aufeinanderfolgende Durchbruchschmerzepisoden mit einer einzelnen Lutschtablette nicht wirksam behandelt werden können. Für die erneute Dosisanpassung gilt die gleiche Vorgehensweise wie oben unter „Titration“ angegeben.

Wenn pro Tag mehr als vier Durchbruchschmerzepisoden auftreten, sollte die Dosis des zur Behandlung der chronischen Schmerzen verwendeten langwirksamen Opioids überprüft werden. Wird die Dosis des langwirksamen Opioids erhöht, sollte die zur Behandlung von Durchbruchschmerzen verwendete Dosierung von Fentanyl Ribosepharm gegebenenfalls überprüft werden.

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

Es ist zwingend erforderlich, dass jede erneute Dosisanpassung eines Schmerzmittels unter ärztlicher Aufsicht erfolgt.

Therapiebeendigung

Fentanyl Ribosepharm sollte sofort abgesetzt werden, wenn beim Patienten keine Durchbruchschmerzepisoden mehr auftreten. Die Behandlung der vorbestehenden chronischen Schmerzen sollte wie verschrieben fortgeführt werden. Ist ein Absetzen sämtlicher Opiode erforderlich, muss der Patient engmaschig ärztlich überwacht werden, da eine allmähliche Reduktion der Opioid-Dosis notwendig ist, um mögliche Entzugserscheinungen durch plötzliches Absetzen zu vermeiden.

Anwendung bei älteren Patienten

Ältere Patienten reagieren nachweislich empfindlicher auf die Wirkungen intravenös verabreichten Fentanyls. Die Dosistitration muss daher mit besonderer Sorgfalt erfolgen. Bei älteren Patienten wird Fentanyl langsamer eliminiert, und die terminale Eliminationshalbwertszeit ist länger, was zu einer Akkumulation des arzneilich wirksamen Bestandteils und zu einem höheren Risiko für Nebenwirkungen führen kann.

Speziell auf ältere Patienten ausgerichtete klinische Studien mit Fentanyl-Lutschtabletten wurden nicht durchgeführt. Es wurde in klinischen Studien jedoch beobachtet, dass über 65-jährige Patienten zur erfolgreichen Linderung von Durchbruchschmerzen niedrigere Dosen von Fentanyl-Lutschtabletten benötigten.

Anwendung bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen sollte die Titration mit besonderer Sorgfalt vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Jugendliche ab 16 Jahren:
Siehe Dosierung bei Erwachsenen.

Kinder von 2 bis 16 Jahren:
Die klinischen Daten zur Anwendung von Fentanyl-Lutschtabletten bei Kindern unter Opioid-Basistherapie sind begrenzt (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren ist nicht erwiesen; daher wird Fentanyl Ribosepharm für die Anwendung bei dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Fentanyl Ribosepharm ist zur Anwendung in der Mundhöhle bestimmt. Aus diesem Grund sollte es im Mund an die Wange gelegt und mit Hilfe des Applikators im Mund hin und her bewegt werden, um den Kontakt der Schleimhaut mit dem Produkt zu maximieren. Fentanyl Ribosepharm sollte gelutscht und nicht gekaut werden, da die Resorption von Fentanyl über die Wangenschleimhaut im Vergleich zur systemischen Resorption über den Magen-Darm-Trakt schnell erfolgt. Patienten, die unter Mundtrockenheit leiden, können die Wangenschleimhaut mit Wasser anfeuchten.

Die Fentanyl Ribosepharm-Lutschtablette sollte über einen Zeitraum von 15 Minuten angewendet werden. Wenn Zeichen übermäßiger Opioid-Wirkungen auftreten bevor die Fentanyl Ribosepharm-Lutschtablette vollständig aufgebraucht ist, sollte Fentanyl Ribosepharm sofort aus dem Mund entfernt werden, und es sollte in Erwägung gezogen werden, künftig die Dosierung zu reduzieren.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Fentanyl oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten ohne Opioid-Basistherapie (siehe Abschnitt 4.4), da dies mit einem erhöhten Risiko für eine Atemdepression einhergeht.
- Behandlung akuter Schmerzen, die keine Durchbruchschmerzen sind (z. B. postoperative Schmerzen, Kopfschmerzen, Migräne).
- Gleichzeitige Anwendung von Monoaminoxidase (MAO)-Hemmern oder innerhalb von zwei Wochen nach Beendigung einer Therapie mit MAO-Hemmern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Schwerwiegende Ateminsuffizienz oder schwerwiegende obstruktive Lungenerkrankungen.
- Patienten, die mit natriumoxybathaltigen Arzneimitteln behandelt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Versehentliche Anwendung bei Kindern

Die Patienten und ihre Betreuungspersonen müssen darüber in Kenntnis gesetzt werden, dass Fentanyl Ribosepharm einen Wirkstoff in einer Menge enthält, die für ein Kind tödlich sein kann. Es wurde über Todesfälle bei Kindern berichtet, die versehentlich ein ähnliches Fentanyl-Produkt eingenommen haben.

Die Patienten und ihre Betreuungspersonen müssen darauf hingewiesen werden, alle Lutschtabletten für Kinder unzugänglich aufzubewahren und angebrochene oder nicht verwendete Lutschtabletten ordnungsgemäß zu entsorgen. Jeder ambulante Patient sollte dahingehend beurteilt werden, ob versehentlich Kinder mit dem Arzneimittel in Berührung kommen könnten.

Opioid-Basistherapie

Dieses Arzneimittel darf nicht bei Patienten angewendet werden, die keine Opioid-Basistherapie erhalten, da dies mit einem erhöhten Risiko für eine Atemdepression und Todesfälle verbunden ist. Es ist wichtig, dass vor Beginn der Therapie mit Fentanyl Ribosepharm die zur Behandlung der Dauerschmerzen des Patienten verwendete Opioid-Basistherapie stabilisiert wurde, und dass der Patient während der Einnahme von Fentanyl Ribosepharm die Opioid-Basistherapie weiterführt.

Opioidabhängigkeit (Missbrauch und Abhängigkeit)

Unter der wiederholten Anwendung von Opioiden wie Fentanyl kann sich eine Toleranz und physische und/oder psychische Abhängigkeit entwickeln. Es ist bekannt, dass nach Anwendung von Opioiden zur Behandlung von Tumorschmerzen eine iatrogene Abhängigkeit auftreten kann. Die wiederholte Anwendung von Fentanyl Ribosepharm kann zu einer Opioidgebrauchsstörung führen. Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Fentanyl Ribosepharm kann Überdosierung und/oder Tod zur Folge haben. Das Risiko für die Entwicklung einer Opioidgebrauchsstörung ist erhöht bei Patienten mit Substanzgebrauchsstörungen (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären (Eltern oder Geschwister)

Vorgeschichte, bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) in der Anamnese.

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

Nebenniereninsuffizienz

Unter Anwendung von Opioiden einschließlich Fentanyl-Lutschtabletten wurden Fälle von Nebenniereninsuffizienz beschrieben, die häufiger nach mehr als einmonatiger Anwendung auftraten. Der Patient ist vom Opioid zu entwöhnen, damit sich die Nebennierenfunktion erholen kann, und die Kortikosteroidbehandlung ist fortzusetzen, bis sich die Nebennierenfunktion normalisiert hat (siehe Abschnitt 4.8).

Atemdepression

Wie bei allen Opioiden besteht auch bei Anwendung von Fentanyl Ribosepharm das Risiko einer klinisch signifikanten Atemdepression. Fentanyl Ribosepharm-Patienten sollten entsprechend überwacht werden. Bei der Dosistitration mit Fentanyl Ribosepharm sollte bei Patienten mit nicht schwerwiegender chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder anderen Erkrankungen, die mit einer Anfälligkeit für Atemdepression einhergehen, mit besonderer Sorgfalt vorgegangen werden, da bei diesen Patienten schon normale therapeutische Dosen von Fentanyl Ribosepharm den Atemantrieb soweit erniedrigen können, dass eine Ateminsuffizienz eintritt.

Schlafbezogene Atemstörungen

Opioide können schlafbezogene Atemstörungen einschließlich zentraler Schlafapnoe und schlafbezogener Hypoxämie verursachen. Die Anwendung von Opioiden geht mit einer dosisabhängigen Erhöhung des Risikos für eine zentrale Schlafapnoe einher. Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe sollte eine Verringerung der Opioidgesamtdosis in Betracht gezogen werden.

Alkohol

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

Intrakranielle Wirkungen einer CO₂-Retention, Bewusstseinsstörungen, Kopfverletzungen

Bei Patienten, die auf die intrakraniellen Wirkungen einer CO₂-Retention besonders empfindlich reagieren können, beispielsweise Patienten mit Hinweisen auf erhöhten intrakraniellen Druck oder mit Bewusstseinsstörungen, sollte Fentanyl Ribosepharm nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit Kopfverletzungen können Opioide den klinischen Verlauf der Therapie verschleiern und sollten daher nur verabreicht werden, wenn dies klinisch angezeigt ist.

Bradyarrhythmien

Intravenös verabreichtes Fentanyl kann Bradykardien hervorrufen. Bei Patienten mit früheren oder vorbestehenden Bradyarrhythmien sollte Fentanyl Ribosepharm deshalb mit Vorsicht angewendet werden.

Leber- oder Nierenfunktionsstörung

Darüber hinaus sollte Fentanyl Ribosepharm bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden. Der Einfluss einer Funktionsstörung der Leber oder der Niere auf die Pharmakokinetik des Arzneimittels wurde bislang nicht untersucht; bei intravenöser Verabreichung war die Clearance von Fentanyl bei Leber- und Nierenerkrankungen jedoch aufgrund von Veränderungen der metabolischen Clearance und der Plasmaproteine verändert. Nach Verabreichung von Fentanyl Ribosepharm kann durch eine Leber- oder Nierenfunktionsstörung sowohl die Bioverfügbarkeit von eingenommenem Fentanyl erhöht, als auch dessen systemische Clearance verringert werden, was zu verstärkten und verlängerten Opioid-Wirkungen führen könnte.

Bei Patienten mit mäßigen oder schweren Leber- oder Nierenerkrankungen sollte daher in der Titrationsphase mit besonderer Vorsicht vorgegangen werden.

Hypovolämie, Hypotonie

Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit Hypovolämie und Hypotonie geboten.

Diabetiker

Diabetiker sollten darüber in Kenntnis gesetzt werden, dass das Arzneimittel Stärkehydrolysat enthält (Stärkehydrolysat besteht zu 93 % aus Glucose-Monohydrat und zu 7 % aus Maltodextrin. Die Glucosegesamtbelastung beträgt etwa 1,89 Gramm pro Lutschtablette).

Karies-Risiko

Zur Verminderung möglicher Zahnschäden wird eine normale Mundhygiene empfohlen. Da Fentanyl Ribosepharm ca. 2 Gramm Zucker enthält, erhöht eine häufige Anwendung das Karies-Risiko. Das Auftreten von Opioid-assoziiertes Mundtrockenheit trägt möglicherweise zu diesem erhöhten Risiko bei. Während der Behandlung mit Fentanyl Ribosepharm werden regelmäßige Zahnarztbesuche empfohlen.

Serotonin-Syndrom

Vorsicht ist geboten, wenn Fentanyl Ribosepharm gleichzeitig mit Arzneimitteln verabreicht wird, die die serotonergen Neurotransmittersysteme beeinflussen.

Die Entwicklung eines möglicherweise lebensbedrohlichen Serotonin-Syndroms kann auftreten bei gleichzeitiger Verwendung von serotonerg wirkenden Arzneimitteln, wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRIs) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmern (SNRIs) und mit Arzneimitteln, die den Metabolismus von Serotonin beeinflussen (einschließlich Monoaminoxidase (MAO)-Hemmern). Dieses kann auch innerhalb der empfohlenen Dosierung auftreten.

Das Serotonin-Syndrom kann Bewusstseinsänderungen (z. B. Agitation, Halluzinationen, Koma), autonome Instabilität (z. B. Tachykardie, instabiler Blutdruck, Hyperthermie), neuromuskuläre Veränderungen (z. B. Hyperreflexie, Koordinationsstörungen, Rigidität) und/oder gastrointestinale Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe) einschließen.

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

Hyperalgesie

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

Anaphylaxie, Überempfindlichkeit

In Verbindung mit der Anwendung von oralen transmukosalen Fentanyl-Präparaten wurde über Anaphylaxie und Überempfindlichkeit berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Fentanyl Ribosepharm und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken dürfen Fentanyl Ribosepharm und diese sedierenden Arzneimittel gleichzeitig nur Patienten verschrieben werden, für die keine alternative Behandlungsoption in Frage kommt. Wird entschieden, Fentanyl Ribosepharm begleitend zu sedierenden Arzneimitteln zu verschreiben, sollte die niedrigste wirksame Dosierung verwendet werden und die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein.

Die Patienten müssen engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden.

In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Betreuungspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche

Fentanyl Ribosepharm wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Lutschtablette, gepresst, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält Glucose (als Stärkehydrolysat). Patienten mit der seltenen Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden. Kann schädlich für die Zähne sein (Karies).

Doping

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Substanzen, die die Wirkung von CYP3A4 beeinträchtigen

CYP3A4-Inhibitoren

Fentanyl wird in der Leber und der Mukosa des Magen-Darm-Trakts durch das CYP3A4-Isoenzym metabolisiert. Potente Hemmer von CYP3A4 wie Antibiotika vom Typ der Makrolide (wie z. B. Erythromycin), Azol-Antimykotika (wie z. B. Ketoconazol, Itraconazol und Fluconazol) und bestimmte Proteaseinhibitoren (wie z. B. Ritonavir) können die Bioverfügbarkeit des geschluckten Fentanyls erhöhen und auch dessen systemische Clearance verringern, was verstärkte oder länger anhaltende Opioid-Wirkungen hervorrufen kann. Ähnliche Wirkungen könnten sich auch nach gleichzeitiger Einnahme von Grapefruitsaft zeigen, der bekanntlich CYP3A4 hemmt. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Fentanyl gleichzeitig mit CYP3A4-Inhibitoren angewendet wird.

CYP3A4-Induktoren

Die gemeinsame Verabreichung mit Wirkstoffen, die eine 3A4-Aktivität induzieren, kann zu einer erniedrigten Wirksamkeit von Fentanyl Ribosepharm führen.

Substanzen, die ZNS-dämpfende Effekte verstärken können

Die gleichzeitige Anwendung anderer ZNS-dämpfender Arzneimittel wie andere Opioiden, Sedativa oder Hypnotika, Allgemeinanästhetika, Phenothiazine, Tranquilizer, Skelettmuskelrelaxantien, sedierende Antihistaminika und Alkohol kann zu zusätzlichen sedierenden Wirkungen führen, die tödlich ausgehen können (siehe Abschnitt 4.4).

Partielle Opioid-Agonisten/Antagonisten

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

Serotonerge Substanzen

Die gleichzeitige Verabreichung von Fentanyl zusammen mit einem serotonergen Arzneimittel, wie einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRIs), einem Serotonin-Noradrenalin-

Wiederaufnahme-Hemmer (SNRIs) oder einem Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer kann das Risiko für ein Serotonin-Syndrom, ein möglicherweise lebensbedrohlicher Zustand, erhöhen (siehe Abschnitt 4.3).

Sedativa wie Benzodiazepine, Gabapentinoide (Gabapentin und Pregabalin) oder verwandte Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen, Gabapentinoide (Gabapentin und Pregabalin) oder verwandten Arzneimitteln erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von natriumoxybathaltigen Arzneimitteln und Fentanyl ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung mit Natriumoxybat sollte vor Beginn der Behandlung mit Fentanyl Ribosepharm abgesetzt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Fentanyl bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Fentanyl Ribosepharm sollte während einer Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer wenn es eindeutig notwendig ist.

Bei Langzeitanwendung von Fentanyl während der Schwangerschaft besteht das Risiko für ein neonatales Opioid-Entzugssyndrom, das, falls es nicht erkannt und behandelt wird, lebensbedrohlich sein kann, und eine Behandlung entsprechend den von neonatologischen Experten entwickelten Protokollen bedarf. Wenn die Anwendung von Opioiden bei einer schwangeren Frau über einen längeren Zeitraum erforderlich ist, ist die Patientin auf das Risiko eines neonatalen Opioid-Entzugssyndroms hinzuweisen und sicherzustellen, dass eine geeignete Behandlung verfügbar sein wird (siehe Abschnitt 4.8).

Es wird angeraten, Fentanyl während der Wehen und der Geburt (einschließlich Kaiserschnitt) nicht anzuwenden, da Fentanyl die Plazentaschranke durchdringt und beim Foetus zu einer Atemdepression führen kann. Wenn Fentanyl Ribosepharm verabreicht wird, sollte ein Gegenmittel für das Kind verfügbar sein.

Stillzeit

Fentanyl geht in die Muttermilch über und kann beim gestillten Kind eine Sedierung und Atemdepression hervorrufen. Fentanyl soll von stillenden Frauen nicht angewendet werden und das Stillen sollte erst wieder begonnen werden, wenn die letzte Einnahme von Fentanyl mindestens 5 Tage zurückliegt.

Fertilität

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Opioid-Analgetika können jedoch die geistigen und/oder physischen Fähigkeiten herabsetzen, die zur Ausübung potenziell gefährlicher Aufgaben notwendig sind (z. B. Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen). Die Patienten sollten angewiesen werden, kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen, wenn sie bei Anwendung von

Fentanyl Ribosepharm Schläfrigkeit, Schwindel, verschwommenes Sehen oder Doppelsehen bemerken.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Anwendung von Fentanyl Ribosepharm sind typische Opioid-Nebenwirkungen zu erwarten. Häufig verschwinden diese bei fortgesetzter Anwendung des Präparats oder verlieren an Intensität, während der Patient auf die am besten geeignete Dosis eingestellt wird. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen sind Atemdepression (die möglicherweise zu Apnoe oder Atemstillstand führt), Kreislaufdepression, Hypotonie und Schock; alle Patienten sollten diesbezüglich genau überwacht werden.

Seit der Markteinführung wurde über Nebenwirkungen am Applikationsort wie Zahnfleischbluten, Reizung, Schmerzen und Ulzeration berichtet.

Da die klinischen Studien mit Fentanyl-Lutschtabletten geplant wurden, um Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei der Behandlung von Durchbruchschmerzen zu beurteilen, erhielten alle Patienten gegen ihre chronischen Schmerzen gleichzeitig auch andere Opioide, wie z. B. Morphin mit verzögerter Freisetzung oder transdermales Fentanyl. Es ist daher nicht möglich, die Wirkungen von Fentanyl Ribosepharm allein eindeutig von den Wirkungen der anderen Opioide abzugrenzen.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Behandlung mit Fentanyl-Lutschtabletten in klinischen Studien sowie bei der Anwendung seit Erteilung der Zulassung berichtet. Die Nebenwirkungen sind unten nach Systemorganklassen und Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention geordnet aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktische Reaktion, Zungenödem, Lippenödem
Endokrine Erkrankungen				Nebenniereninsuffizienz, Androgenmangel
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitlosigkeit		
Psychiatrische Erkrankungen		Verwirrtheit, Angst, Halluzinationen, Depressionen, emotionale Labilität	Alpträume, Depersonalisierung, Denkstörungen, Euphorie	Insomnia, Delirium
Erkrankungen des Nervensystems	Schläfrigkeit, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen	Bewusstlosigkeit, Krampfanfälle, Schwindel, Myoklonien, Sedierung, Parästhesien (einschließlich Hyperästhesie/periorale Parästhesien), abnormer Gang/Koordinationsstörungen, Geschmacksstörungen	Koma, schleppende Sprache	

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Augenerkrankungen		Sehstörungen (verschwommenes Sehen, Doppelsehen)		
Gefäßerkrankungen			Vasodilatation	Flush, Hitzewallungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe			Pharynxödem, Atemdepression
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Bauchschmerzen	Mundtrockenheit, Dyspepsie, Stomatitis, Zungenerkrankungen (z. B. Brennen, Ulzera), Blähungen, aufgetriebenes Abdomen	Ileus, Mundulzera, Karies, Zahnfleischbluten	Zahnverlust, Zahnfleischschwund, Gingivitis, Diarrhoe
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Juckreiz, Schwitzen, Ausschlag	Urtikaria	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnverhalten		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Reaktionen an der Applikationsstelle einschließlich Reizungen, Schmerzen und Ulzerationen, Unwohlsein		Fatigue, periphere Ödeme, Pyrexie, Entzugssyndrom*, neonatales Entzugssyndrom, Arzneimittel- abhängigkeit (Sucht), Arzneimittel- missbrauch, Blutung an der Anwendungsstelle
Untersuchungen		Gewicht erniedrigt		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Unfallbedingte Verletzungen (z. B. durch Stürze)		

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Symptome

Es ist davon auszugehen, dass die Symptome einer Fentanyl-Überdosierung denen von intravenös verabreichtem Fentanyl und anderen Opioiden entsprechen und eine Verstärkung der pharmakologischen Wirkungen darstellen. Die schwerwiegendsten unerwünschten Wirkungen sind dabei ein veränderter Bewusstseinszustand, Bewusstlosigkeit, Koma, Herz-Kreislauf-Versagen, Atemdepression, Atemnot und Atemstillstand, die tödlich enden können.

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

Behandlung

Zur unmittelbaren Behandlung einer Opioid-Überdosierung muss die Fentanyl Ribosepharm-Lutschtablette mittels des Applikators entfernt werden, falls sie sich noch im Mund befindet. Es muss sichergestellt werden, dass die Atemwege frei sind. Der Patient muss körperlich und verbal stimuliert, seine Bewusstseinslage und der Zustand von Atmung und Kreislauf müssen beurteilt werden und bei Bedarf muss mechanisch beatmet werden (assistierte Beatmung).

Überdosierung (versehentliches Verschlucken) bei Patienten, die noch nicht mit Opioiden vorbehandelt waren

Zur Behandlung einer Überdosierung (versehentliches Verschlucken) bei Patienten, die noch nicht mit Opioiden vorbehandelt waren, ist ein intravenöser Zugang zu legen und je nach klinischer Indikation Naloxon oder andere Opioid-Antagonisten zu geben. Die durch die Überdosis verursachte Atemdepression kann länger andauern als die Wirkungen des Opioid-Antagonisten (z. B. liegt die Halbwertszeit von Naloxon im Bereich von 30 bis 81 Minuten), so dass eine wiederholte Verabreichung notwendig sein kann. Einzelheiten dazu sind in der Fachinformation des jeweiligen Opioid-Antagonisten zu finden.

Überdosierung bei Patienten, die eine Opioid-Basistherapie erhalten

Zur Behandlung einer Überdosierung bei Patienten unter einer Opioid-Basistherapie sollte ein intravenöser Zugang gelegt werden. In einigen Fällen kann die wohlüberlegte Anwendung von Naloxon oder einem anderen Opioid-Antagonisten angezeigt sein, dabei besteht jedoch das Risiko, ein akutes Entzugssyndrom auszulösen.

Obwohl nach Anwendung von Fentanyl Ribosepharm kein Fall beobachtet wurde, bei dem ein die Atmung beeinträchtigender erhöhter Muskeltonus auftrat, besteht diese Möglichkeit nach Verabreichung von Fentanyl und anderen Opioiden. Wenn dieser Fall auftritt, sollte durch mechanische Beatmung, durch Verabreichung eines Opioid-Antagonisten und als letzte Alternative mit einem peripheren Muskelrelaxans behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opioid-Analgetikum, Phenylpiperidon-Derivat.
ATC-Code: N02A B03.

Wirkmechanismus

Der reine Opioid-Agonist Fentanyl wirkt primär durch Wechselwirkung mit μ -Opioid-Rezeptoren im Gehirn, dem Rückenmark und der glatten Muskulatur. Der primäre Angriffspunkt der therapeutischen Wirkung ist das zentrale Nervensystem (ZNS). Die aus klinischer Sicht nützlichste pharmakologische Wirkung der Wechselwirkung von Fentanyl mit den μ -Opioid-Rezeptoren ist die Analgesie. Die analgetische Wirkung von Fentanyl korreliert mit dem Blutspiegel des Wirkstoffs, unter Berücksichtigung der Verzögerung durch den Übergang in das bzw. aus dem ZNS (ein Prozess mit einer Halbwertszeit von 3-5 Minuten). Bei Patienten ohne Vorbehandlung mit Opioiden tritt die analgetische Wirkung bei Blutspiegeln von 1-2 ng/ml auf, während Blutspiegel von 10-20 ng/ml zu einer Allgemeinanästhesie und starker Atemdepression führen würden.

Bei Patienten mit chronischen Tumorschmerzen, die mit gleichbleibenden Dosen regelmäßig angewandeter Opioide wirksam eingestellt sind, erreichte Fentanyl 15, 30, 45 und 60 Minuten nach der Anwendung eine signifikant stärkere Linderung der Durchbruchschmerzen als Placebo.

Opioide können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- oder die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse beeinflussen. Zu den Veränderungen, die auftreten können gehören ein Anstieg von Prolaktin im Serum und ein Rückgang von Cortisol und Testosteron im Plasma. Diese hormonellen Veränderungen können sich in klinischen Zeichen und Symptomen äußern.

Pharmakodynamische Wirkungen

Sekundäre Wirkungen sind u. a. ein Anstieg des Tonus und eine Verminderung der Kontraktionen der glatten Muskulatur im Magen-Darm-Trakt, was zu einer Verlängerung der Durchgangszeit im Magen-Darm-Trakt führt und für die Opioid-bedingte Obstipation verantwortlich sein dürfte.

Während Opioide im Allgemeinen den Tonus der glatten Muskulatur im Harntrakt erhöhen, schwankt die Gesamtwirkung, wobei in einigen Fällen Harndrang und in anderen Fällen Schwierigkeiten beim Harnlassen ausgelöst werden.

Alle Opioid- μ -Rezeptor-Agonisten, einschließlich Fentanyl, verursachen eine dosisabhängige Atemdepression. Das Risiko einer Atemdepression ist bei Schmerzpatienten und bei Patienten unter Opioid-Langzeittherapie geringer, da hier eine Toleranzentwicklung gegenüber Atemdepression und anderen Opioid-Wirkungen eintritt. Bei Personen ohne Toleranzentwicklung treten die stärksten Wirkungen auf den Respirationstrakt in der Regel 15-30 Minuten nach Anwendung von Fentanyl auf und können mehrere Stunden lang anhalten.

Eine zusätzliche sekundäre pharmakologische Wirkung ist die Miosis.

Kinder und Jugendliche

Die Erfahrung zur Anwendung von Fentanyl Ribosepharm bei Kindern unter 16 Jahren ist begrenzt. In einer klinischen Studie wurden 15 Kinder (von 38) unter Opioid-Basistherapie und mit Durchbruchschmerzen im Alter von 5-15 Jahren mit einem ähnlichen Produkt behandelt. Die Studie war zu klein, um Rückschlüsse auf die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit in dieser Patientengruppe zu erlauben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Einführung

Fentanyl ist stark lipophil und kann sehr rasch über die Mundschleimhaut sowie langsamer über den herkömmlichen gastrointestinalen Weg absorbiert werden. Es unterliegt einem First-Pass-Metabolismus in der Leber und dem Darm; die Metaboliten tragen nicht zu den therapeutischen Wirkungen des Fentanyls bei.

Resorption

Die Resorptionspharmakokinetik von Fentanyl aus Fentanyl Ribosepharm besteht aus dem Zusammenspiel einer schnellen Resorption durch die Mundschleimhaut und einer langsameren Resorption von geschlucktem Fentanyl aus dem Magen-Darm-Trakt. Etwa 25 % der Gesamtdosis von Fentanyl Ribosepharm werden schnell über die Wangenschleimhaut resorbiert. Die restlichen 75 % der Gesamtdosis werden geschluckt und langsam aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Etwa 1/3 dieser Menge (25 % der Gesamtdosis) wird nicht über einen First-Pass-Effekt in der Leber oder im Darm eliminiert und wird systemisch verfügbar. Die absolute Bioverfügbarkeit im Vergleich zu intravenös verabreichtem Fentanyl beträgt etwa 50 %, die sich zu gleichen Teilen aus der schnellen Resorption über die Mundschleimhaut und der langsameren Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt zusammensetzen. C_{\max} liegt nach Einnahme von Fentanyl Ribosepharm (200 Mikrogramm bis 1600 Mikrogramm) zwischen 0,39 und 2,51 ng/ml. T_{\max} beträgt nach Einnahme einer Fentanyl Ribosepharm-Lutschtablette zwischen 20 und 40 Minuten (Bereich 20-480 Minuten).

Verteilung

Tierexperimentelle Daten zeigen, dass Fentanyl zunächst schnell in Gehirn, Herz, Lunge, Nieren und Milz verteilt und dann langsamer in Muskeln und Fett umverteilt wird. Die Plasmaproteinbindung von Fentanyl beträgt 80-85 %. Das wichtigste Bindungsprotein ist das saure Alpha-1-Glykoprotein, aber auch Albumin und Lipoproteine tragen bis zu einem gewissen Maß dazu bei. Der freie Anteil von Fentanyl steigt bei Azidose. Das mittlere Verteilungsvolumen im Steady state (V_{ss}) beträgt 4 l/kg.

Biotransformation

Fentanyl wird in der Leber und in der Darmschleimhaut über CYP3A4 zu Norfentanyl metabolisiert. In tierexperimentellen Studien ist Norfentanyl pharmakologisch nicht aktiv. Über 90 % der verabreichten Fentanyldosis wird durch Biotransformation zu N-desalkylierten und -hydroxylierten inaktiven Metaboliten eliminiert.

Elimination

Weniger als 7 % der Dosis wird unverändert mit dem Harn ausgeschieden, und nur ca. 1 % wird unverändert mit den Faeces ausgeschieden. Die Metaboliten werden hauptsächlich im Harn ausgeschieden, während die fäkale Ausscheidung eine geringere Rolle spielt. Die Gesamtplasmaclearance von Fentanyl liegt bei 0,5 l/h/kg (Bereich 0,3-0,7 l/h/kg). Die terminale Eliminationshalbwertszeit nach Anwendung von Fentanyl Ribsoepharm beträgt ca. 7 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Dosisproportionalität über den Bereich der zur Verfügung stehenden Wirkstärken von Fentanyl Ribosepharm (200 Mikrogramm bis 1600 Mikrogramm) wurde nachgewiesen.

Kinder und Jugendliche

In einer klinischen Studie wurden 15 Kinder im Alter von 5-15 Jahren unter Opioid-Basistherapie und mit Durchbruchschmerzen mit einem ähnlichen Produkt bei Dosierungen von 200 µg bis 600 µg behandelt. Die auf den untersuchten Konzentrationen basierenden AUC-Werte waren bei jüngeren Kindern doppelt so hoch wie bei Jugendlichen (5,25 versus 2,65 ng.h/ml) und viermal so hoch wie bei Erwachsenen (5,25 versus 1,20 ng.h/ml). Unter Berücksichtigung des Körpergewichts waren Clearance und Verteilungsvolumen in diesen Altersgruppen vergleichbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Studien zur embryo-fetalen Entwicklung an Ratten und Kaninchen zeigten keine Substanz-induzierten Missbildungen oder Entwicklungsstörungen bei Verabreichung während der Organogenese.

In einer Studie zur Fertilität und frühen embryonalen Entwicklung an Ratten wurde bei hohen Dosierungen (300 µg/kg/Tag, s. c.) ein durch die männlichen Tiere vermittelter Effekt beobachtet. Dieser Effekt stimmt mit den sedierenden Wirkungen von Fentanyl im Tierversuch überein. In Studien zur prä- und postnatalen Entwicklung an Ratten war bei ausgeprägt maternal toxischen Dosierungen die Überlebensrate der Nachkommen signifikant herabgesetzt. Weitere Befunde nach Verabreichung von maternal toxischen Dosen waren bei F1-Jungtieren eine Verzögerung der physischen Entwicklung, der sensorischen Funktionen, der Reflexe und des Verhaltens. Diese Effekte könnten entweder indirekt durch ein verändertes Pflegeverhalten der Mutter und/oder eine verminderte Milchproduktion oder durch eine direkte Wirkung von Fentanyl auf die Jungtiere ausgelöst worden sein.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lutschtablette, gepresst:

Stärkehydrolysat

Citronensäure

Dinatriumhydrogenphosphat

Magnesiumstearat

Künstliches Beerenaroma (Hauptbestandteile Manihotstärke, arabisches Gummi (E414) und Triacetin)

Essbarer Klebstoff, der verwendet wird, um die Lutschtablette am Stiel zu befestigen:

Stärkehydrolysat

Maisstärke

Gereinigtes Wasser

Drucktinte:

Ethanol

Wasser

Gereinigter Schellack (E904)

Aceton

Brillantblau FCF (E133)

Ammoniumhydroxid (E527)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Fentanyl Ribosepharm-Lutschtablette, gepresst, ist in einer kindergesicherten und undurchsichtigen PVC-PCTFE-PVdC-PVC/Al-Blisterverpackung enthalten. Diese wird in Umkartons zu 1, 3, 15 oder 30 Lutschtabletten verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Lutschtabletten mit restlichem Wirkstoff sollten niemals weggeworfen oder verlegt werden.

Ungebrauchtes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hikma Pharma GmbH
Lochhamer Str. 13
82152 Martinsried
Tel.: 089 45450 550

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Fentanyl Ribosepharm 200 Mikrogramm Lutschtablette, gepresst mit integriertem Applikator zur Anwendung in der Mundhöhle: 2200255.00.00
Fentanyl Ribosepharm 400 Mikrogramm Lutschtablette, gepresst mit integriertem Applikator zur Anwendung in der Mundhöhle: 2200256.00.00
Fentanyl Ribosepharm 600 Mikrogramm Lutschtablette, gepresst mit integriertem Applikator zur Anwendung in der Mundhöhle: 2200257.00.00
Fentanyl Ribosepharm 800 Mikrogramm Lutschtablette, gepresst mit integriertem Applikator zur Anwendung in der Mundhöhle: 2200258.00.00
Fentanyl Ribosepharm 1200 Mikrogramm Lutschtablette, gepresst mit integriertem Applikator zur Anwendung in der Mundhöhle: 2200259.00.00
Fentanyl Ribosepharm 1600 Mikrogramm Lutschtablette, gepresst mit integriertem Applikator zur Anwendung in der Mundhöhle: 2200260.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. März 2019
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08. Juni 2023

10. STAND DER INFORMATION

06/2023