

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Abstral® 100 Mikrogramm Sublingualtabletten
Abstral® 200 Mikrogramm Sublingualtabletten
Abstral® 300 Mikrogramm Sublingualtabletten
Abstral® 400 Mikrogramm Sublingualtabletten
Abstral® 600 Mikrogramm Sublingualtabletten
Abstral® 800 Mikrogramm Sublingualtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Sublingualtablette enthält:

- 100 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat)
- 200 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat)
- 300 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat)
- 400 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat)
- 600 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat)
- 800 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Sublingualtablette

Die 100 Mikrogramm Sublingualtablette ist eine weiße runde Tablette.
Die 200 Mikrogramm Sublingualtablette ist eine weiße ovale Tablette.
Die 300 Mikrogramm Sublingualtablette ist eine weiße dreieckige Tablette.
Die 400 Mikrogramm Sublingualtablette ist eine weiße rautenförmige Tablette.
Die 600 Mikrogramm Sublingualtablette ist eine weiße „D“-förmige Tablette.
Die 800 Mikrogramm Sublingualtablette ist eine weiße kapselförmige Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Durchbruchschmerzen bei erwachsenen Patienten, deren chronische Tumorschmerzen bereits mit Opioiden behandelt werden. Durchbruchschmerzen manifestieren sich als vorübergehende Exazerbation von chronischen Schmerzen, die ansonsten unter Kontrolle sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Abstral® sollte nur bei Patienten angewendet werden, die als tolerant gegenüber ihrer Opioidtherapie wegen anhaltender Tumorschmerzen gelten. Patienten können als Opioid-tolerant betrachtet werden, wenn sie 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 äquianalgetische Dosis eines anderen Opioids für mindestens eine Woche erhalten.

Sublinguale Anwendung

Abstral® Sublingualtabletten sollten an der tiefsten Stelle direkt unter die Zunge gelegt werden. Abstral® Sublingualtabletten sollten nicht geschluckt werden. Die Tablette sollte sich vollständig unter der Zunge auflösen, ohne gekaut oder gelutscht zu werden. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, nichts zu essen oder zu trinken, bevor sich die Sublingualtablette vollständig aufgelöst hat.

Patienten mit Mundtrockenheit können die Mundschleimhaut vor der Anwendung von Abstral® mit Wasser befeuchten.

Dosisitration:

Das Ziel der Dosisitration ist die Bestimmung einer optimalen Erhaltungsdosis für die laufende Behandlung von Durchbruchschmerzepisoden. Diese optimale Dosis sollte eine adäquate Schmerzlinderung bei akzeptablen Nebenwirkungen ermöglichen.

Die optimale Dosierung von Abstral® wird durch eine individuelle aufsteigende Titration ermittelt. Für die Titrationsphase sind mehrere Dosen verfügbar. Die Anfangsdosis von Abstral® sollte 100 Mikrogramm betragen und kann bei Bedarf durch die verfügbaren Dosisstärken hoch titriert werden.

Die Patienten sollten sorgfältig überwacht werden, bis eine optimale Dosis erreicht ist.

Die Umstellung von anderen Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Fentanyl auf Abstral® darf aufgrund der unterschiedlichen Resorptionsprofile nicht im Verhältnis 1 : 1 erfolgen. Bei einem Wechsel von einem anderen Fentanylhaltigen Arzneimittel muss eine neue Dosisitration mit Abstral® durchgeführt werden.

Zur Titration wird das nachfolgende Dosierungsschema empfohlen. Allerdings sollte der Arzt bei allen Patienten die klinische Situation, das Alter und vorhandene Begleiterkrankungen berücksichtigen.

Bei allen Patienten muss die Therapie mit einer einzigen 100 Mikrogramm Sublingualtablette begonnen werden. Wird innerhalb von 15–30 Minuten nach der Anwendung einer einzelnen Sublingualtablette keine adäquate Analgesie erreicht, kann eine zusätzliche (zweite) 100 Mikrogramm Sublingualtablette angewendet werden. Wird innerhalb von 15–30 Minuten nach der ersten Dosis keine ausreichende Schmerzlinderung erreicht, sollte bei der nächsten Durchbruchschmerzepisode eine Erhöhung der Dosis auf die nächst höhere verfügbare Tablettenstärke in Betracht gezogen werden (siehe Abbildung unten).

Eine weitere Erhöhung der Dosis sollte schrittweise erfolgen, bis eine adäquate Analgesie bei tolerierbaren Nebenwirkungen erreicht wird. Die Dosisstärke der zusätzlichen (zweiten) Sublingualtablette sollte bei

Dosierungsstärken ab 400 Mikrogramm von 100 auf 200 Mikrogramm erhöht werden. Dieses Schema wird in der nachfolgenden Tabelle nochmals dargestellt. Bei jeder einzelnen Episode von Durchbruchschmerzen sollten während dieser Titrationsphase nicht mehr als zwei (2) Dosen angewendet werden.

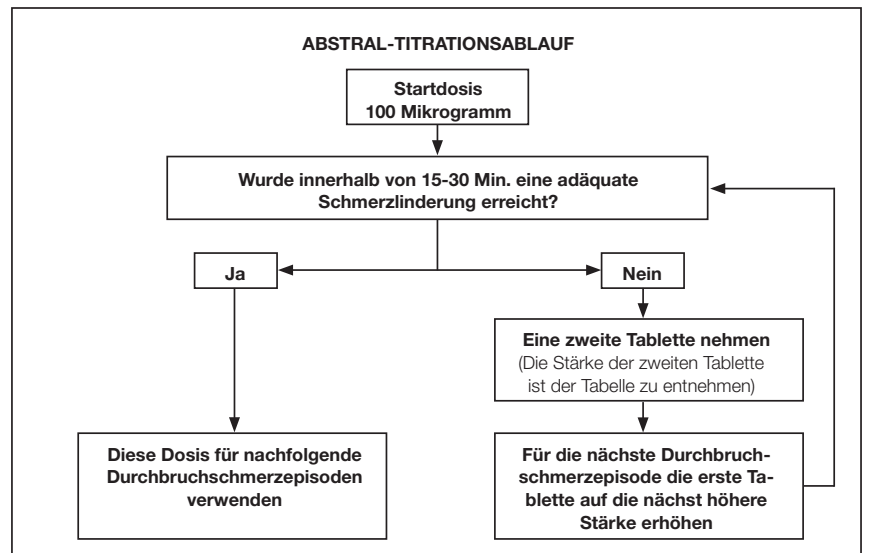
Dosisstärke (Mikrogramm) der ersten Sublingualtablette bei einer Durchbruchschmerzepisode	Dosisstärke (Mikrogramm) der zusätzlichen (zweiten) Sublingualtablette, die bei Bedarf 15–30 Minuten nach der ersten Tablette angewendet wird
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	–

Falls mit einer höheren Dosisstärke eine ausreichende Analgesie erreicht wird, aber die auftretenden Nebenwirkungen nicht akzeptabel sind, kann eine dazwischen liegende Dosisstärke gegeben werden (gegebenenfalls unter Verwendung der 100 Mikrogramm Sublingualtabletten).

Während der Titrationsphase können die Patienten angewiesen werden, für die einzelnen Dosen jeweils Vielfache von 100 Mikrogramm-Tabletten und/oder 200 Mikrogramm-Tabletten anzuwenden. Es dürfen jeweils nicht mehr als vier (4) Tabletten auf einmal angewendet werden.

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Dosierungen von mehr als 800 Mikrogramm wurden noch nicht in klinischen Studien an Patienten untersucht.

Um das Risiko opioidbedingter Nebenwirkungen zu minimieren, und um die angemessene Dosis zu bestimmen, ist eine engmaschige ärztliche Kontrolle der Patienten während der Titrationsphase unbedingt erforderlich.



Während der Titrationsphase müssen zwischen den einzelnen Abstral®-Gaben zur Behandlung einer Durchbruchschmerzepisode mindestens 2 Stunden liegen.

Erhaltungstherapie:

Sobald eine geeignete Dosis gefunden wurde, die auch aus mehr als einer Sublingualtablette bestehen kann, sollten die Patienten auf dieser Dosiereinheit gehalten werden, und der Verbrauch sollte auf eine Höchstmenge von vier Dosiereinheiten Abstral® pro Tag beschränkt werden.

Während der Erhaltungsphase müssen zwischen den einzelnen Abstral®-Gaben zur Behandlung einer Durchbruchschmerzepisode mindestens 2 Stunden liegen.

Erneute Dosisanpassung:

Falls sich die Reaktion des Patienten auf die eingestellte Abstral®-Dosis hinsichtlich Analgesie oder Nebenwirkungen deutlich verändert, muss die Dosis möglicherweise angepasst werden, damit eine optimale Dosierung weiterhin gewährleistet bleibt.

Wenn im Verlauf von mehr als vier aufeinander folgenden Tagen mehr als vier Durchbruchschmerzepisoden pro Tag auftreten, sollte die Dosis des zur Behandlung der chronischen Schmerzen verwendeten langwirksamen Opioids überprüft werden. Wird das langwirksame Opioid oder dessen Dosierung verändert, sollte auch die verwendete Abstral®-Dosis gegebenenfalls überprüft und erneut titriert werden, um sicherzustellen, dass der Patient die optimale Dosis erhält.

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

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

Absetzen der Therapie:

Abstral® sollte unverzüglich abgesetzt werden, wenn beim Patienten keine Durchbruchschmerzepisoden mehr auftreten. Die Behandlung gegen die anhaltenden Hintergrundschmerzen sollte gemäß ärztlicher Verordnung beibehalten werden.

Wenn ein Absetzen aller Opioidtherapien erforderlich ist, muss der Patient vom Arzt engmaschig überwacht werden, um das Risiko von Entzugserscheinungen aufgrund eines abrupten Absetzens zu minimieren.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:

Abstral® darf bei Patienten unter 18 Jahren aufgrund fehlender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht verwendet werden.

Anwendung bei älteren Patienten:

Die Dosistitration muss bei älteren Patienten mit besonderer Sorgfalt erfolgen, und die Patienten sollten insbesondere auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität hin beobachtet werden.
Siehe Abschnitt 4.4.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion

Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sollten während der Abstral®-Titrationsphase sorgfältig auf Anzeichen

einer Fentanyl-Toxizität hin beobachtet werden.

Siehe Abschnitt 4.4.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einem der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten ohne Opioid-Erhaltungstherapie, da ein erhöhtes Risiko für eine Atemdepression besteht.

Schwerwiegende Atemdepression oder schwerwiegende obstruktive Lungenerkrankungen.

Behandlung akuter Schmerzen, welche keine Durchbruchschmerzen darstellen.

Patienten, die mit Natriumoxybat enthaltenen Arzneimitteln behandelt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten und ihre Betreuer müssen darauf hingewiesen werden, dass Abstral® einen Wirkstoff in einer Dosierung enthält, die für Kinder tödlich sein kann, und dass die Tabletten daher unbedingt kindersicher aufbewahrt werden müssen.

Aufgrund der möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen, die unter einer Opioid-Therapie wie z.B. mit Abstral® auftreten können, sollte Patienten und Betreuern die Wichtigkeit einer korrekten Anwendung von Abstral® vollständig bewusst gemacht werden. Außerdem sollten sie über die zu ergreifenden Maßnahmen beim Auftreten von Überdosierungserscheinungen in Kenntnis gesetzt werden.

Es ist wichtig, dass die langwirksame Opioidtherapie zur Behandlung der persistierenden Schmerzen des Patienten vor Beginn der Abstral®-Therapie stabil eingestellt ist.

Opioidabhängigkeit (Missbrauch und Abhängigkeit)

Unter der wiederholten Anwendung von Opioiden wie Fentanyl können 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 Abstral® kann zu einer Opioidgebrauchsstörung führen. Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Abstral® 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 Folgezepten). 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.

Atemdepression

Wie bei allen Opioiden besteht auch bei der Anwendung von Abstral das Risiko einer klinisch signifikanten Atemdepression. Während der Dosistitration mit Abstral® sollte daher bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder anderen Krankheiten, die mit einer Anfälligkeit für Atemdepressionen einhergehen (wie z. B. Myasthenia gravis) mit besonderer Sorgfalt vorgegangen werden, um das Risiko einer zusätzlichen Atemdepression mit der Gefahr einer Lungeninsuffizienz zu vermeiden.

Erhöhter intrakranieller Druck

Abstral® sollte bei Patienten, die auf die intrakraniellen Wirkungen einer Hyperkapnie besonders empfindlich reagieren können, wie beispielsweise Patienten mit Hinweisen auf einen erhöhten intrakraniellen Druck, Bewusstseinsstörungen, Koma oder Gehirntumoren, nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit Kopfverletzungen kann der klinische Verlauf durch den Einsatz von Opioiden verschleiert werden. In derartigen Fällen sollten Opiode nur angewendet werden, wenn dies unbedingt erforderlich ist.

Hyperalgesie

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

Herzerkrankung

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

Ältere, kachektische oder geschwächte Patienten

Daten aus Studien mit intravenös angewendetem Fentanyl deuten darauf hin, dass Fentanyl bei älteren Patienten langsamer eliminiert wird und die Eliminationshalbwertszeit länger ist. Daher können sie empfindlicher auf den Wirkstoff reagieren als jüngere Patienten. Ältere, kachektische oder geschwächte Patienten sollten besonders sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität hin überwacht werden; gegebenenfalls muss die Dosis reduziert werden.

Gestörte Leber- oder Nierenfunktion

Abstral® sollte bei Patienten mit gestörter Leber- oder Nierenfunktion vor allem in der Titrationsphase mit Vorsicht angewendet werden. Nach Gabe von Abstral® kann durch eine Leber- oder Nierenfunktionsstörung sowohl die Bioverfügbarkeit von Fentanyl erhöht als auch dessen systemische Clearance verringert werden, was zu einer Akkumulation und damit zu verstärkten und verlängerten Opioid-Wirkungen führen könnte.

Hypovolämie und Hypotonie

Bei der Behandlung von Patienten mit Hypovolämie und Hypotonie ist Vorsicht geboten.

Anwendung bei Patienten mit Wunden im Mund oder Mucositis

Es liegen keine Daten für die Anwendung von Abstral® bei Patienten mit Wunden im Mund oder Mucositis vor. Bei diesen Patienten besteht das Risiko erhöhter systemischer Wirkstoffspiegel. Daher ist hier in der Titrationsphase besondere Vorsicht geboten.

Absetzen von Abstral®

Die Beendigung der Therapie mit Abstral® sollte keine merklichen Auswirkungen haben. Mögliche Symptome beim Absetzen sind Angstzustände, Tremor, Schwitzen, Blässe, Übelkeit und Erbrechen.

Serotonin-Syndrom

Vorsicht ist geboten, wenn Abstral® gleichzeitig mit Arzneimitteln verabreicht wird, die das serotonerge Neurotransmittersystem beeinflussen.

Bei gleichzeitiger Verwendung von serotonergen Arzneimitteln wie selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRIs) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs) sowie von Arzneimitteln, die den Serotoninstoffwechsel beeinträchtigen (einschließlich Monoaminoxidase [MAO]-Hemmern), kann sich ein möglicherweise lebensbedrohliches Serotonin Syndrom ausbilden. Dieses kann auch innerhalb der empfohlenen Dosierung auftreten.

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

Bei Verdacht auf ein Serotonin Syndrom ist die Behandlung mit Abstral® abzubrechen.

Schlafbezogene Atemstörungen

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

Risiko bei gleichzeitiger Anwendung mit Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Abstral® mit Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Wegen dieser Risiken sollte die gleichzeitige Verordnung mit diesen Sedativa Patienten vorbehalten bleiben, für die keine anderen Behandlungsmöglichkeiten bestehen. Wenn die Entscheidung getroffen wird, Abstral® gleichzeitig mit Sedativa zu verordnen, sollte die niedrigste wirksame Dosis gewählt und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung beobachtet werden. Diesbezüglich wird dringend geraten, Patienten und deren Betreuer zu informieren

und sie auf diese Symptome aufmerksam zu machen (siehe Abschnitt 4.5).

Fehlgebrauch zu Dopingzwecken
Die Anwendung von Abstral® kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Abstral® als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Natriumoxybat enthaltenden Arzneimitteln mit Fentanyl ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung mit Natriumoxybat muss vor Beginn der Abstral®-Behandlung beendet werden.

Fentanyl wird über das Isoenzym CYP3A4 metabolisiert. CYP3A4 hemmende Arzneimittel wie Makrolid-Antibiotika (z. B. Erythromycin), Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Itraconazol) oder bestimmte Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir) können die Bioverfügbarkeit von Fentanyl durch Verringerung der systemischen Clearance erhöhen, was verstärkte oder länger anhaltende Opioidwirkungen hervorrufen kann. Auch Grapefruit-Saft ist für seine CYP3A4 hemmende Wirkung bekannt.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die die Aktivität von CYP3A4 induzieren, wie antimykobakterielle Mittel (z. B. Rifampin, Rifabutin), Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital), pflanzliche Produkte (z. B. Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)), kann die Wirksamkeit von Fentanyl herabgesetzt sein. CYP3A4-Induktoren entfalten ihre Wirkung zeitabhängig. Nach Einleitung der Behandlung kann es bis zum maximalen Wirkungseintritt mindestens 2 Wochen dauern. Umgekehrt kann es nach Abbruch der Behandlung mindestens 2 Wochen dauern, bis die CYP3A4-induktorische Wirkung zurückgeht. Bei den mit Fentanyl behandelten Patienten, die ihre Behandlung mit CYP3A4-Induktoren abbrechen oder mit verringerter Dosis fortsetzen, kann das Risiko einer erhöhten Fentanyl-Aktivität oder -Toxizität bestehen. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von Fentanyl und CYP3A4-Hemmern und/oder -Induktoren Vorsicht geboten.

Die gleichzeitige Anwendung anderer, das ZNS beeinflussender Arzneimittel wie andere Morphinderivate (Analgetika und Antitussiva), Allgemeinanästhetika, Gabapentinoide (Gabapentin und Pregabalin), Muskelrelaxanzien, sedierende Antidepressiva, sedierende H1-Antihistaminika, Barbiturate, Anxiolytika (d. h. Benzodiazepine), Hypnotika, Psychopharmaka, Clonidin und verwandte Substanzen kann die ZNS dämpfende Wirkung verstärken und aufgrund von additiven zentraldämpfenden Wirkungen das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Hypotonie, Koma und Tod erhöhen. Bei

gleichzeitiger Anwendung müssen die Behandlungsdauer und die Dosis begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Da Alkohol die sedierende Wirkung opioider Analgetika potenziert, wird die gleichzeitige Einnahme von alkoholischen Getränken oder alkoholhaltigen Arzneimitteln und Abstral® nicht empfohlen.

Die Anwendung von Abstral® bei Patienten, die in den letzten 14 Tagen Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAO-Hemmer) erhalten haben wird nicht empfohlen, da Berichte über schwere und unvorhersehbare Verstärkungen der Wirkung opioider Analgetika durch MAO-Hemmer gemeldet wurden.

Die gleichzeitige Anwendung partieller Opioid-Agonisten/Antagonisten (z. B. Buprenorphin, Nalbuphin, Pentazocin) wird nicht empfohlen. Diese binden mit hoher Affinität an Opioidrezeptoren mit relativ geringer intrinsischer Aktivität und wirken somit der schmerz lindern den Wirkung von Fentanyl teilweise entgegen; darüber hinaus können sie Entzugssymptome bei opioidabhängigen Patienten hervorrufen.

Serotonerge Arzneimittel

Die gleichzeitige Verabreichung von Fentanyl zusammen mit einem serotonergen Arzneimittel wie einem selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI), einem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) oder einem Monoaminoxidase[MAO]-Hemmer kann das Risiko für ein möglicherweise lebensbedrohliches Serotonin Syndrom erhöhen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Zur Sicherheit der Anwendung von Fentanyl bei Schwangeren liegen keine hinreichenden Daten vor. In Studien bei Tieren zeigte sich eine Reproduktionstoxizität mit Beeinträchtigungen der Fertilität bei Ratten (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Deshalb sollte Fentanyl während einer Schwangerschaft nur verwendet werden, wenn dies eindeutig notwendig ist.

Bei der Langzeitanwendung während der Schwangerschaft besteht das Risiko von Entzugerscheinungen beim Neugeborenen.

Von der Anwendung während der Wehen und der Geburt (einschließlich Kaiserschnitt) wird abgeraten, da Fentanyl die Plazentaschranke passiert und beim Fötus oder Neugeborenen zu einer Atemdepression führen kann.

Stillzeit

Fentanyl geht in die Muttermilch über und kann beim gestillten Kind zu Sedation und Atemdepression führen. Fentanyl sollte von stillenden Frauen nicht angewendet, und das Stillen sollte frühestens fünf Tage nach der letzten Verabreichung von Fentanyl wieder aufgenommen werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen unter Abstral® durchgeführt.

Es ist jedoch bekannt, dass Opioidanalgetika die zur Ausübung potentiell gefährlicher Aufgaben (wie z. B. das Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen) notwendigen geistigen oder physischen Fähigkeiten beeinträchtigen können. Die Patienten sollten angewiesen werden, kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen, wenn sie nach der Anwendung von Abstral® Schwindel oder Schläfrigkeit spüren bzw. verschwommen oder doppelt sehen.

4.8 Nebenwirkungen

Die für Opioiden typischen Nebenwirkungen sind auch bei Abstral® zu erwarten; diese Opioid-Wirkungen verlieren häufig bei fortgesetzter Anwendung an Intensität. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Opioiden sind Atemdepression (bis hin zum Atemstillstand), Hypotonie und Schock.

In den klinischen Studien sollte die Unbedenklichkeit und Sicherheit von Abstral® bei der Behandlung von Krebspatienten mit Durchbruchschmerzen beurteilt werden. Alle Patienten wendeten begleitend andere Opioiden zur Behandlung ihrer chronischen Schmerzen an, wie etwa Morphin oder Oxycodon mit retardierter Wirkstoff-

freigabe oder transdermales Fentanyl. Eine definitive Isolierung der Wirkungen von Abstral® ist daher nicht möglich.

Zu den am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen unter Abstral® gehören typische Opioid-Nebenwirkungen wie Übelkeit, Obstipation, Somnolenz und Kopfschmerz.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen unter Abstral® und/oder anderen Fentanyl-haltigen Präparaten:

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei der Therapie mit Abstral® **und/oder anderen Fentanyl-haltigen Präparaten** während klinischer Studien und seit der Markteinführung beobachtet.

Sie sind im Folgenden nach Organsystem und Häufigkeit (sehr häufig ≥ 1/10; häufig ≥ 1/100 bis < 1/10; gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100; nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)) aufgelistet. In jeder Gruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Siehe Tabelle

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 in das unten aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Die Symptome einer Überdosis Fentanyl sind bedingt durch seine pharmakologische Wirkung, wobei die Atemdepression (bis hin zum Atemstillstand) die schwerwiegendste Wirkung ist. Es sind auch Fälle von Koma bekannt.

Zur unmittelbaren Behandlung einer Opioid-Überdosierung gehört die Entfernung von noch im Mund befindlichen Abstral® Sublingualtabletten. Der Patient muss körperlich und verbal stimuliert, und seine Bewusstseinslage beurteilt werden. Eine Freihaltung der Luftwege sollte ermöglicht und erhalten werden. Falls notwendig sollte je nach Bedarf eine Kehlkopfmaske oder ein Endotracheal-Tubus gesetzt werden sowie eine Sauerstoffgabe und eine mechanische Ventilation begonnen werden. Auf normale Körpertemperatur und parenterale Flüssigkeitszufuhr ist zu achten.

Zur Behandlung einer versehentlichen Überdosierung bei Opioid-naiven Patienten sollten je nach klinischer Indikation Naloxon oder andere Opioid-Antagonisten gemäß der jeweiligen Fachinformation gegeben werden. Eine wiederholte Gabe des Opioid-Antagonisten kann erforderlich sein, wenn die Atemdepression länger andauert.

Systemorganklasse	Nebenwirkung nach Häufigkeit			
	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems			Hypersensitivität	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie Appetitlosigkeit	
Psychiatrische Erkrankungen			Depression Paranoia Verwirrtheitszustände Desorientierung Geisteszustand verändert Ängstlichkeit Euphorie Dysphorie Emotionale Labilität Aufmerksamkeitsstörungen Insomnie	Halluzinationen Arzneimittelabhängigkeit (Sucht) Arzneimittelmissbrauch Delirium
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel Kopfschmerz Somnolenz	Amnesie Parosmie Dysgeusie Tremor Lethargie Hypästhesie Schlafstörungen	Konvulsion Bewusstseinstörung Bewusstseinsverlust
Augenerkrankungen			Verschwommenes Sehen	
Herzkrankungen			Tachykardie Bradykardie	
Gefäßerkrankungen			Hypotonie	

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Nebenwirkung nach Häufigkeit			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe	Oropharyngeale Schmerzen Engegefühl im Rachen	Atemdepression
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Nausea	Stomatitis Emesis Obstipation Mundtrockenheit	Mundulzera Zahnfleischulzeration Lippenulzeration Eingeschränkte Magenentleerung Bauchschmerzen Dyspepsie Magenverstimmung Zungenerkrankung Aphthöse Stomatitis	Geschwollene Zunge Diarrhoe
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hyperhidrose	Hautläsion Ausschlag Allergischer Pruritus Pruritus Nachtschweiß Verstärkte Neigung zu Blutergüssen	Urtikaria
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen			Arthralgie Muskuloskeletale Steifigkeit Gelenksteifigkeit	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Erektile Dysfunktion	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit	*Arzneimittelentzugssyndrom Asthenie Unwohlsein	Flush & Hitzewallungen Periphere Ödeme Fieber Neonatales Entzugs-syndrom
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Versehentliche Überdosierung	Sturz

* Opiatentzugssymptome wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Angst, Schüttelfrost, Tremor und Schwitzen wurden unter Behandlung mit transmukosalem Fentanyl beobachtet

Bei der Gabe von Naloxon oder anderen Opioid-Antagonisten zur Behandlung einer Überdosierung bei Patienten unter einer Erhaltungstherapie mit Opioiden ist Vorsicht geboten, da das Risiko besteht, ein akutes Entzugssymptom auszulösen.

Bei Auftreten einer schweren oder andauernden Hypotonie kann eine Hypovolämie die Ursache dafür sein. Diese sollte mit bedarfsorientierter parenteraler Volumengabe behandelt werden.

Nach der Gabe von Fentanyl und anderen Opioiden kann ein die Atmung beeinträchtigender erhöhter Muskeltonus auftreten. Wenn dieser Fall auftritt, sollte er durch endotracheale Intubation, mechanische Beatmung sowie durch Gabe eines Opioid-Antagonisten und eines Muskelrelaxanzes behandelt werden können.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Fentanyl ist ein hochwirksames µ-Opioid-Analgetikum mit einem raschen Wirkeintritt und einer kurzen Wirkdauer. Als Analgeti-

kum ist Fentanyl etwa 100-mal stärker wirksam als Morphin. Die sekundären Wirkungen von Fentanyl auf das Zentrale Nervensystem (ZNS), respiratorische- und gastrointestinale Funktionen sind typisch für Opioid-Analgetika und werden als Klasseneffekte angesehen. Diese können Atemdepression, Bradykardie, Hypothermie, Obstipation, Miosis, physische Abhängigkeit und Euphorie sein.

Die analgetische Wirkung von Fentanyl ist abhängig vom Blutspiegel des Wirkstoffs. Bei Opioid-naiven Patienten treten die analgetischen Wirkungen bei Blutspiegeln von 0,3 bis 1,2 ng/ml auf, während Blutspiegel von 10–20 ng/ml zu einer chirurgischen Anästhesie und starker Atemdepression führen.

Opiode 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.

Bei Patienten mit chronischen Tumorschmerzen, die mit einer stabilen Erhaltungsdosis eines Opioids wirksam eingestellt waren, wurde ab 10 Minuten nach der Anwendung von Abstral® verglichen mit Placebo eine statistisch signifikante Verbesserung der Schmerzintensitäts-Differenz beobachtet (siehe Abb. 1 auf Seite 6) sowie

ein signifikant niedrigerer Bedarf an analgetischer Bedarfsmedikation.

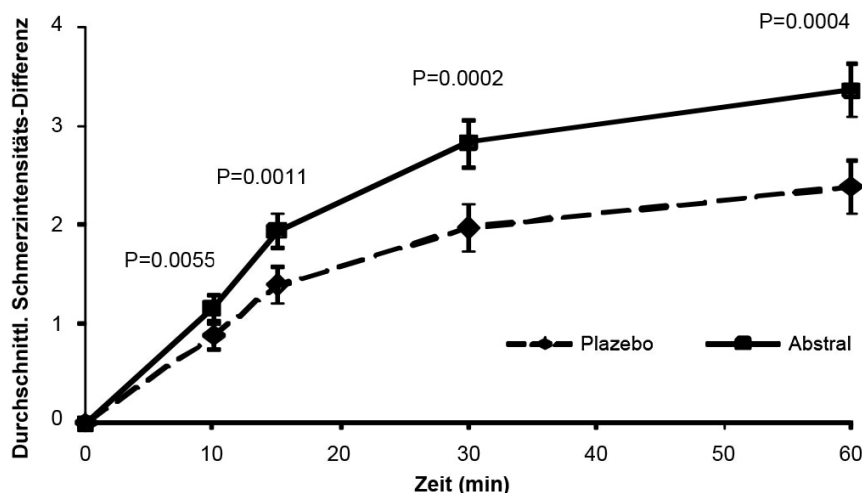
Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Abstral® wurden bei Patienten, die das Arzneimittel zu Beginn der Durchbruchschmerzepisode anwendeten, untersucht. Für die prophylaktische Anwendung von Abstral® bei vorhersehbaren Schmerzepisoden liegen bislang keine Daten vor.

Wie alle µ-Rezeptor-Opioid-Analgetika verursacht Fentanyl eine dosisabhängige Atemdepression. Dieses Risiko ist bei Opioid-naiven Personen höher als bei Patienten mit starken Schmerzen oder bei Patienten unter chronischer Opioidtherapie, da hier eine Toleranzentwicklung gegenüber der Atemdepression und anderen sekundären Opioidwirkungen eintritt.

Während Opiode im Allgemeinen den Tonus der glatten Muskulatur des Harntrakts erhöhen, schwankt die Gesamtwirkung; wobei in manchen Fällen Harnrang, und in anderen Fällen Schwierigkeiten beim Harnlassen ausgelöst werden.

Opiode erhöhen den Tonus und vermindern die propulsiven Kontraktionen der glatten Muskulatur des Gastrointestinaltrakts, wodurch sich die Durchgangszeit im Magen-Darm-Trakt verlängert, was möglicherweise für die obstipierende Wirkung von Fentanyl verantwortlich sein könnte.

Abb. 1: Durchschnittliche Schmerzintensitäts-Differenz zur Baseline (± SE) für Abstral® im Vergleich zu Placebo (gemessen mit der Likert-Skala von 0 bis 10)



5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Fentanyl ist stark lipophil und wird sehr rasch über die Mundschleimhaut und langsamer über den Gastrointestinaltrakt resorbiert. Nach oraler Gabe unterliegt Fentanyl einem ausgeprägten First-Pass-Metabolismus in der Leber und dem Darm. Abstral® ist eine schnell freisetzende Sublingualtablette. Nach Anwendung von Abstral® tritt eine rasche Resorption des Wirkstoffs Fentanyl über einen Zeitraum von etwa 30 Minuten ein. Die Berechnung der absoluten Bioverfügbarkeit von Abstral® ergab einen Wert von 54 %. Die durchschnittliche maximale Plasmakonzentration für Fentanyl liegt nach der Anwendung von Abstral® (100 bis 800 Mikrogramm) zwischen 0,2 und 1,3 ng/ml und wird nach 22,5 bis 240 Minuten erreicht.

Fentanyl wird zu ca. 80–85 % an Plasmaproteine gebunden; überwiegend an α 1-Glycoprotein und in geringerem Maße auch an Albumin und Lipoprotein. Das Verteilungsvolumen von Fentanyl im Steady-State beträgt 3–6 l/kg.

Fentanyl wird in der Leber vor allem über CYP3A4 zu einer Reihe von pharmakologisch inaktiven Metaboliten, u. a. zu Norfentanyl metabolisiert. Innerhalb von 72 Stunden nach intravenöser Gabe werden rund 75 % der Dosis vorwiegend in Form von Metaboliten über den Urin ausgeschieden.

Weniger als 10 % werden unverändert mit dem Harn ausgeschieden. Etwa 9 % der Dosis wird, vornehmlich als Metaboliten, mit den Fäzes ausgeschieden. Die Gesamtplasma-Clearance von Fentanyl beträgt ca. 0,5 l/h/kg. Nach Gabe von Abstral® beträgt die Eliminationshalbwertszeit von Fentanyl ca. 7 Stunden (3–12,5 Stunden) und die terminale Halbwertszeit ca. 20 Stunden (11,5–25 Stunden).

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Abstral® sind nachgewiesenermaßen im Dosisbereich von 100 bis 800 Mikrogramm proportional zur Dosis. Studien zur Pharmakokinetik haben gezeigt, dass mehrere Tabletten bioäquivalent zu Einzeltabletten der entsprechenden Dosis sind.

Nieren-/Leberfunktionsstörungen

Eine Leber- oder Nierenfunktionsstörung kann die Serumkonzentrationen von Fentanyl erhöhen. Ältere, kachektische oder allgemein geschwächte Patienten können eine niedrigere Fentanyl-Clearance aufweisen, was zu einer längeren terminalen Halbwertszeit des Wirkstoffs führen kann. Siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur Sicherheitspharmakologie und zur Toxizität bei wiederholter Gabe lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen, die nicht bereits in anderen Abschnitten dieser Fachinformation enthalten sind. Tierexperimentelle Untersuchungen haben eine reduzierte Fertilität und eine erhöhte Mortalität von Ratten-Feten gezeigt. Es gab allerdings keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung.

Untersuchungen bei Bakterien und Nagetieren haben gezeigt, dass Fentanyl kein mutagenes Potential besitzt. Wie andere Opiode zeigte Fentanyl mutagene Effekte in vitro bei Säugetierzellen. Ein mutagenes Risiko bei der therapeutischen Anwendung ist allerdings unwahrscheinlich, da diese Effekte nur durch sehr hohe Konzentrationen ausgelöst wurden.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph. Eur.) (E421)
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Original-Blisterpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Abstral® Sublingualtabletten sind in kinder-sicheren Blisterpackungen, bestehend aus OPA/Aluminium/PVC-Näpfen mit Papier/Polyester/Aluminiumdeckfolie, und einem Umkarton verpackt.

Die Verpackung ist farblich entsprechend der jeweiligen Dosierungsstärke der Abstral® Sublingualtabletten gekennzeichnet.

Packungsgrößen: Packungen mit 10 oder 30 Sublingualtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Abfallmaterialien sind sicher zu entsorgen. Patienten und Betreuer müssen darauf hingewiesen werden, nicht mehr benötigte Sublingualtabletten in die Apotheke zurückzubringen, wo sie entsprechend den nationalen und lokalen Anforderungen entsorgt werden müssen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2,
2132NP Hoofddorp
Niederlande

Örtlicher Vertreter:
Kyowa Kirin GmbH
Monschauer Strasse 1
D-40549 Düsseldorf

8. ZULASSUNGSNUMMERN

66952.00.00
66953.00.00
66954.00.00
66955.00.00
66956.00.00
66957.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
1. Dezember 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
30. September 2014

10. STAND DER INFORMATION

02. September 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

12. KONTAKTADRESSE

Kyowa Kirin GmbH
Monschauer Straße 1
40549 Düsseldorf
Tel.: 0211 - 416 119-0
Fax: 0211 - 416 119 20
EMail: KyowaKirin-PhV@spm2-safety.com

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt