



Anlage 2

Brüssel, den 31.3.2021  
C(2021) 2454 final

**DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION**

**vom 31.3.2021**

**betreffend die Zulassungen für Humanarzneimittel mit dem Wirkstoff „Fentanyl  
(transmukosaler Verabreichungsweg)“ gemäß Artikel 107e der Richtlinie 2001/83/EG  
des Europäischen Parlaments und des Rates**

(Text von Bedeutung für den EWR)

**DE**

**DE**

# DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION

vom 31.3.2021

## betreffend die Zulassungen für Humanarzneimittel mit dem Wirkstoff „Fentanyl (transmukosaler Verabreichungsweg)“ gemäß Artikel 107e der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates

(Text von Bedeutung für den EWR)

DIE EUROPÄISCHE KOMMISSION,

gestützt auf den Vertrag über die Arbeitsweise der Europäischen Union,

gestützt auf die Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel<sup>1</sup>, insbesondere auf Artikel 34 Absatz 1 und Artikel 107g,

nach Stellungnahme der Europäischen Arzneimittel-Agentur, die am 28. Januar 2021 vom Ausschuss für Humanarzneimittel abgegeben wurde,

in Erwägung nachstehender Gründe:

- (1) Die von den Mitgliedstaaten zugelassenen Humanarzneimittel müssen den Anforderungen der Richtlinie 2001/83/EG genügen.
- (2) Es wurden regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für Arzneimittel mit demselben Wirkstoff vorgelegt. Die Berichte wurden vom Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz daraufhin bewertet, ob die betreffenden Zulassungen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollten.
- (3) Die wissenschaftliche Bewertung durch den Ausschuss für Humanarzneimittel, dessen Schlussfolgerungen in Anhang I dieses Beschlusses dargelegt sind, hat ergeben, dass ein Beschluss zur Änderung der Zulassungen für die betreffenden Arzneimittel erlassen werden sollte.
- (4) Die in diesem Beschluss vorgesehenen Maßnahmen entsprechen der Stellungnahme des Ständigen Ausschusses für Humanarzneimittel -

HAT FOLGENDEN BESCHLUSS ERLASSEN:

### *Artikel 1*

Die betroffenen Mitgliedstaaten ändern die nationalen Zulassungen für Arzneimittel mit dem Wirkstoff „Fentanyl (transmukosaler Verabreichungsweg)“ auf der Grundlage der in Anhang I dargelegten wissenschaftlichen Schlussfolgerungen.

---

<sup>1</sup> ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67.

*Artikel 2*

Die nationalen Zulassungen für Arzneimittel mit dem Wirkstoff „Fentanyl (transmukosaler Verabreichungsweg)“ werden auf der Grundlage der Änderungen in der Fachinformation, der Etikettierung und der Packungsbeilage gemäß Anhang II geändert.

*Artikel 3*

Dieser Beschluss ist an die Mitgliedstaaten gerichtet.

Brüssel, den 31.3.2021

*Für die Kommission*

*Sandra GALLINA*

*Generaldirektor*



## **Anhang I**

### **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Fentanyl (transmukosaler Verabreichungsweg) zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

In Anbetracht der verfügbaren Daten zum Risiko einer zentralen Schlafapnoe in der wissenschaftlichen Literatur ist der PRAC-Berichterstatter der Ansicht, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen fentanylhaltigen Arzneimitteln und dem Risiko einer zentralen Schlafapnoe zumindest eine begründete Möglichkeit darstellt. Der PRAC-Berichterstatter kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von fentanylhaltigen Arzneimitteln entsprechend geändert werden sollte.

In Anbetracht der verfügbaren Daten zum Risiko einer Cheynes-Stokes-Atmung im Zusammenhang mit einer Überdosierung aus Spontanberichten, die in 2 Fällen einen engen zeitlichen Zusammenhang und eine positive Dechallenge einschließen, ist der PRAC-Berichterstatter der Ansicht, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen fentanylhaltigen Arzneimitteln (transmukosaler Verabreichungsweg) und dem Risiko einer Cheynes-Stokes-Atmung im Zusammenhang mit einer Überdosierung zumindest eine begründete Möglichkeit darstellt. Der PRAC-Berichterstatter kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von fentanylhaltigen Arzneimitteln entsprechend geändert werden sollte.

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus entsprechenden Spontanberichten über kariöse Zähne, die bei der Anwendung von ACTIQ zur Extraktion von einzelnen oder mehreren Zähnen (in Ausnahmefällen bis hin zur Extraktion aller Zähne in allen vier Quadranten) führen können, ist der PRAC-Berichterstatter der Ansicht, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung von ACTIQ und "kariösen Zähnen und schwerwiegenden Komplikationen (Zahnextraktion)" als lokale Reaktion am Anwendungsort zumindest eine begründete Möglichkeit darstellt, insbesondere in Anbetracht der Tatsache, dass ACTIQ Dextrate (entspricht etwa 2 g Glukose) enthält, die das Risiko von Zahnerkrankungen wie Zahnkaries und Zahnkavitäten erhöhen können. Der PRAC-Berichterstatter kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von ACTIQ entsprechend geändert werden sollte.

In Anbetracht der vorliegenden Daten zu Blutungen als lokale Reaktion am Anwendungsort aus Spontanberichten, die in einigen Fällen einen engen zeitlichen Zusammenhang aufweisen, ist der PRAC-Berichterstatter der Ansicht, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung von ACTIQ und "Blutungen" als lokale Reaktion am Anwendungsort zumindest eine begründete Möglichkeit darstellt. Der PRAC-Berichterstatter kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von ACTIQ entsprechend geändert werden sollte.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

## **Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Fentanyl (transmukosaler Verabreichungsweg) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Fentanyl (transmukosaler Verabreichungsweg) enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.

## **Anhang II**

### **Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)**

**In die entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmende Änderungen** (neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist durchgestrichen)

1. Aktualisierung von Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (und der entsprechenden Abschnitte der Packungsbeilage) zur Ergänzung der Informationen über "Zentrale Schlafapnoe".

**Alle fentanylhaltigen Arzneimittel für den transmukosalen Verabreichungsweg**

*Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*

- Abschnitt 4.4

**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.

**In die entsprechenden Abschnitte der Packungsbeilage aufzunehmende Änderungen** (neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist durchgestrichen)

1. Aktualisierung von Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (und der entsprechenden Abschnitte der Packungsbeilage) zur Ergänzung der Informationen über "Zentrale Schlafapnoe".

**Alle fentanylhaltigen Arzneimittel für den transmukosalen Verabreichungsweg**

*Packungsbeilage*

- Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von X beachten?  
Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

**Schlafbezogene Atemstörungen**

[Name des Arzneimittels] kann schlafbezogene Atemstörungen wie Schlafapnoe (Atemaussetzer während des Schlafs) und schlafbezogene Hypoxämie (niedriger Sauerstoffgehalt des Blutes) verursachen. Zu den Symptomen können Atemaussetzer während des Schlafes, nächtliches Erwachen wegen Kurzatmigkeit, Durchschlafstörungen oder übermäßige Schläfrigkeit während des Tages gehören. Wenn Sie selbst oder eine andere Person diese Symptome beobachten, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Ihr Arzt wird eine Verringerung der Dosis in Betracht ziehen.

**In die entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmende Änderungen** (neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist durchgestrichen)

2. Aktualisierung von Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (und der entsprechenden Abschnitte der Packungsbeilage) zur Ergänzung einer Formulierung bezüglich "Opioidgebrauchsstörung".

**Alle fentanylhaltigen Arzneimittel für den transmukosalen Verabreichungsweg für alle Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, bei denen keine entsprechende Formulierung vorliegt**

*Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*

- Abschnitt 4.4

### **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 [fentanylhaltigem Arzneimittel] kann zu einer Opioidgebrauchsstörung führen. Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von [fentanylhaltiges Arzneimittel] 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.**

**In die entsprechenden Abschnitte der Packungsbeilage aufzunehmende Änderungen** (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

2. Aktualisierung von Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (und der entsprechenden Abschnitte der Packungsbeilage) zur Ergänzung einer Formulierung bezüglich "Opioidgebrauchsstörung".

**Alle fentanylhaltigen Arzneimittel für den transmukosalen Verabreichungsweg für alle Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, bei denen keine entsprechende Formulierung vorliegt**

#### *Packungsbeilage*

#### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

- Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie [fentanylhaltiges Arzneimittel] anwenden:

[...]

- **Ihr Arzt muss Sie möglicherweise engermaschiger beobachten, wenn:**
- **Sie selbst oder ein Mitglied Ihrer Familie jemals Alkohol, verschreibungspflichtige Arzneimittel oder illegale Drogen missbraucht haben oder davon abhängig waren („Sucht“).**
- **Sie Raucher sind.**
- **Sie jemals psychische Probleme hatten (Depression, Angststörung oder Persönlichkeitsstörung) oder wegen einer anderen psychischen Erkrankung von einem Psychiater behandelt wurden.**

[...]

**Die wiederholte Anwendung von [fentanylhaltigem Arzneimittel] kann zu Abhängigkeit und Missbrauch führen, was eine lebensbedrohliche Überdosierung zur Folge haben kann. Wenn Sie befürchten, dass Sie von [fentanylhaltiges Arzneimittel] abhängig werden könnten, wenden Sie sich unbedingt an Ihren Arzt..**

**In die entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmende Änderungen** (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

3. Aktualisierung von Abschnitt 4.9 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zur Ergänzung der "Cheynes-Stokes-Atmung" als Symptom, das im Zusammenhang mit einer Überdosierung auftreten kann.

Die folgenden Änderungen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von fentanylhaltigen Arzneimitteln (transmukosaler Verabreichungsweg) werden empfohlen (neuer Text **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~):

#### **Alle fentanylhaltigen Arzneimittel für den transmukosalen Verabreichungsweg**

##### *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*

- Abschnitt 4.9

Symptome

[...]

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

**In die entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmende Änderungen** (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

4. Aktualisierung von Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (und der entsprechenden Abschnitte der Packungsbeilage) von ACTIQ zur Ergänzung von "Zahnkaries" und "Blutungen" als Reaktion am Anwendungsort.

Folgende Änderungen der Produktinformation von ACTIQ werden empfohlen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~):

##### *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*

- Abschnitt 4.4

Zahnkaries

Es wird zur Verringerung möglicher Schäden an den Zähnen eine normale Mundhygiene empfohlen. Da ACTIQ ca. 2 g Zucker enthält, erhöht sich bei häufigem Verzehr das Risiko für Karies. Das Auftreten von Mundtrockenheit im Zusammenhang mit der Anwendung von opioidhaltigen Arzneimitteln kann dieses Risiko weiter erhöhen. **Während der Behandlung mit ACTIQ werden regelmäßige Zahnarztbesuche empfohlen.**

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts hinzugefügt werden:

Gelegentlich: Zahnkaries

Die folgenden Informationen sollten unter der SOC "Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort" hinzugefügt werden:

Nicht bekannt: **Blutung an der Anwendungsstelle**

**In die entsprechenden Abschnitte der Packungsbeilage aufzunehmende Änderungen** (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

4. Aktualisierung von Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (und der entsprechenden Abschnitte der Packungsbeilage) von ACTIQ zur Ergänzung von "Zahnkaries" und "Blutung" als Reaktion am Anwendungsort.

Folgende Änderungen der Produktinformation von ACTIQ werden empfohlen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~):

#### *Packungsbeilage*

- Abschnitt 2

Wenden Sie sich WÄHREND der Anwendung von ACTIQ an Ihren Arzt, wenn:

[...]

Sie Anzeichen von Zahnkaries aufweisen. ACTIQ enthält ca. 2 g Zucker. Bei häufiger Anwendung besteht ein erhöhtes Risiko für Zahnkaries, der schwerwiegend sein kann. Es ist wichtig, dass Sie Ihre Zähne während der Behandlung mit ACTIQ gut putzen. **Gehen Sie während der Behandlung regelmäßig zum Zahnarzt.**

- Abschnitt 4

Gelegentlich: Karies (**die zu einer Zahnentfernung führen kann**)

Nicht bekannt: **Blutung an der Anwendungsstelle**