

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Durogesic SMAT 25 µg/h, transdermales Pflaster
Durogesic SMAT 50 µg/h, transdermales Pflaster

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Durogesic SMAT 25 µg/h:

1 transdermales Pflaster (10,5 cm² Absorptionsfläche) enthält 4,2 mg Fentanyl (entsprechend 25 µg/Std. Wirkstofffreisetzung)

Durogesic SMAT 50 µg/h:

1 transdermales Pflaster (21 cm² Absorptionsfläche) enthält 8,4 mg Fentanyl (entsprechend 50 µg/Std. Wirkstofffreisetzung)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Pflaster

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Chronische Schmerzen, die nur mit Opioidanalgetika ausreichend behandelt werden können und einer längeren, kontinuierlichen Behandlung bedürfen.

Hinweis:

In den durchgeführten Studien war eine Zusatzmedikation mit schnell freisetzen morphinhaltigen Arzneimitteln bei fast allen Patienten zur Kupierung von Schmerzspitzen erforderlich.

4.2. Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Durogesic SMAT 25 µg/h; 50 µg/h; 75 µg/h; 100 µg/h setzt Fentanyl über 72 Stunden frei (entsprechend einer Freisetzungsrate von 25, 50, 75 bzw. 100 µg/Std. bei einer Absorptionsfläche von 10,5/ 21/ 31,5 bzw. 42 cm²).

Es wird empfohlen, dass vor der Anwendung von Durogesic SMAT für die Patienten eine ausreichende Opioidtoleranz (Art und Dauer der Opioidvorbehandlung) gezeigt wurde (siehe Pkt. 4.4 Warnhinweise).

Bei der Dosisfindung zur Behandlung chronischer Schmerzzustände muss berücksichtigt werden, welches Analgetikum, insbesondere Opioidanalgetikum, bisher verabreicht wurde. Dessen Dosierung, Wirksamkeit und eventuelle Toleranzentwicklung werden zur Berechnung des Fentanyl-Bedarfs herangezogen. Weitere Faktoren, die berücksichtigt werden sollten, sind der Allgemeinzustand (einschließlich Körpergröße, -gewicht, Alter) und der Gesundheitszustand des Patienten sowie Art und Dauer der Opioidvorbehandlung (Opioidtoleranz).

Tab.: Transdermale Fentanyl-Dosisfindung anhand des Morphin-Tagesbedarfs

parenterales Morphin Dosis [mg/24 Std.]	orales Morphin Dosis [mg/24 Std.]	Transdermales Fentanyl Dosis [mg/24 Std.]	Transdermales Fentanyl Freisetzung [µg/Std.]	Transdermales Fentanyl Absorptionsfläche [cm ²]
0-22	0-90	0,6	25	10,5
23-37	91-150	1,2	50	21
38-52	151-210	1,8	75	31,5
53-67	211-270	2,4	100	42
je weitere 15 mg /24 Std.	je weitere 60 mg /24 Std.	je weitere 0,6 mg/24 Std.	je weitere 25 µg/Std.	je weitere 10,5 cm ² (nur als ganzes Pflaster)

Vor dem Aufkleben sollte die Haut vorsichtig mit sauberem Wasser (keine Reinigungsmittel verwenden!) gereinigt und gut abgetrocknet werden. Das transdermale Pflaster wird dann mit leichtem Druck der flachen Hand (ca. 10-30 Sekunden lang) aufgeklebt. Es sollte darauf geachtet werden, dass die zu beklebende Stelle keine Mikroläsionen (z. B. durch Bestrahlung oder Rasur) und keine Hautirritationen aufweist.

Da das transdermale Pflaster nach außen hin durch eine wasserdichte Abdeckfolie geschützt wird, kann es auch beim Duschen getragen werden.

Ersteinstellung opioidnaiver Patienten:

Bei Patienten, die vorher keine stark wirksamen Opioide erhalten haben, soll die Therapie mit der kleinsten Wirkstärke, Durogesic SMAT 12 µg/h, begonnen werden. Eine Ersteinstellung auf Durogesic SMAT 25 µg/h wird erst nach äquianalgetischer Auftitration mit niedrig dosierten Opioiden empfohlen.

Umstellung von anderen stark wirksamen Opioiden:

Bei einer Arzneimittelumstellung von oral oder parenteral verabreichten Opioiden auf Durogesic SMAT sollte zuerst der 24-Stunden-Bedarf des bisher verabreichten Opioids errechnet werden.

Beispiel:

Durogesic SMAT 100 µg/h mit einer Freisetzungsrate von 100 µg/h Fentanyl pro Stunde ist gleich wirksam wie 60 mg Morphin, das in Dosen von 10 mg im Abstand von 4 Stunden über einen Zeitraum von 24 Stunden intramuskulär verabreicht wird.

Durch Kombination mehrerer transdermaler Pflaster kann eine Fentanylfreisetzungsrate von mehr als 100 µg/h erreicht werden (siehe Tabelle).

Bei Ersteinstellung und Umstellung von anderen Analgetika kann der maximale analgetische Effekt erst nach ca. 24 Stunden beurteilt werden, da die Fentanyl-Spiegel im Blut langsam ansteigen.

In den ersten 12 Stunden nach dem Wechsel zu Durogesic SMAT 25 µg/h; - 50 µg/h; - 75 µg/h; - 100 µg/h erhält der Patient noch sein bis dahin verabreichtes Analgetikum in der bisherigen Dosis, in den nächsten 12 Stunden bedarfsorientiert.

Dosistitration und Dauertherapie:

Danach ist nur bei Bedarf (z. B. beim Auftreten starker Schmerzen) zusätzlich zu Durogesic SMAT z. B. Morphinlösung oder ein anderes kurz wirksames Opioid zu verabreichen.

Da die Umrechnung anhand der Tabelle bewusst mit relativ geringer Fentanylkonzentrationen erfolgt, kann eine zusätzliche Schmerzmitteleinnahme während der ersten Applikation von Durogesic SMAT erforderlich werden. Eine spätere Dosiserhöhung von Durogesic SMAT (höher dosiertes oder zusätzliches transdermales Pflaster) ist ohne weiteres möglich, sollte jedoch nur jeweils 72 Stunden nach der Applikation von Durogesic SMAT vorgenommen werden, um einer unbemerkten Akkumulation des Wirkstoffes vorzubeugen. Eine Dosisanpassung sollte normalerweise in Schritten von 12,5 µg/h oder 25 µg/h durchgeführt werden. Die Berechnung der notwendigen transdermalen Pflasterstärke erfolgt über die zusätzlich zum bisher verwendeten transdermalen Pflaster regelmäßig erforderliche Analgetikamenge nach der obigen Tabelle. Die erforderliche Dosis sollte auf den Patienten abgestimmt und in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

Zur Dosistitration steht als kleinste verfügbare Wirkstoffstärke der Durogesic SMAT Produktreihe Durogesic SMAT 12 µg/h zur Verfügung.

Umstellung bzw. Beendigung der Therapie:

Bei einer Anwendung über einen längeren Zeitraum muss damit gerechnet werden, dass infolge abrupter Beendigung der Behandlung oder plötzlicher Dosisreduktion Entzugssymptome auftreten können.

Soll von der Behandlung mit Durogesic SMAT auf ein anderes stark wirksames Analgetikum umgestellt werden, wird dieses nach Abnahme des transdermalen Pflasters in der halben Dosierung der in der Tabelle angegebenen Menge eingesetzt; anhand der Schmerzbeurteilung durch den Patienten wird die Dosis dann entsprechend angepasst. Soll die Behandlung beendet werden, muss eine schrittweise Dosisreduktion erfolgen, um das Auftreten von Entzugssymptomen zu verhindern (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).

Hinweise:

Da die Serumspiegel langsam ansteigen, sollte die Ersteinstellung bzw. Höherdosierung zu einem Zeitpunkt erfolgen, der eine möglichst lange Vigilanzkontrolle gewährleistet. Ist dies nicht gesichert, ist die Ersteinstellung unter Krankenhausbedingungen vorzunehmen.

Die empfohlenen Dosierungen sind Richtwerte. Die Umrechnungstabellen beruhen auf den bislang in den Studien gewonnenen begrenzten Erfahrungen. Bei extremen Schmerzzuständen kann hiervon abgewichen werden. Grundsätzlich sollte die kleinste ausreichend analgetisch wirksame Dosis gewählt werden.

Art der Anwendung:

Direkt nach der Entnahme aus der Verpackung und dem Entfernen beider Teile der Schutzfolie wird Durogesic SMAT auf ein unbehaartes oder von Haaren befreites (mit Schere, nicht rasieren!) Hautareal im Bereich des Oberkörpers (Brust, Rücken, Oberarm) aufgeklebt.

Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben

Auf die für das Aufkleben des Pflasters ausgewählte Hautstelle dürfen keine Cremes, Öle, Lotionen oder Puder aufgetragen werden, um das Kleben des Pflasters nicht zu beeinträchtigen.

Dauer der Anwendung:

Ein Wechsel des transdermalen Pflasters sollte nach 72 Stunden erfolgen. Falls im Einzelfall erforderlich, darf nicht eher als nach 48 Stunden gewechselt werden, da sonst mit einem Anstieg der mittleren Fentanylkonzentration gerechnet werden muss. Es muss jeweils eine neue Hautstelle gewählt werden. Jedes Hautareal kann 7 Tage nach Entfernen des Pflasters erneut benutzt werden. Der analgetische Effekt kann nach Entfernung des transdermalen Pflasters für einige Zeit bestehen bleiben. Wenn sich nach Abziehen des transdermalen Pflasters Rückstände auf der Haut befinden, können diese mit reichlich Wasser und Seife entfernt werden. Die Reinigung sollte keinesfalls mit Alkohol oder anderen Lösungsmitteln durchgeführt werden, da diese – bedingt durch die Wirkung des transdermalen Pflasters – durch die Haut penetrieren könnten.

Die benötigte Applikationsfläche kann bei fortschreitender Dosiserhöhung bis zu einem Punkt führen, an dem eine weitere Steigerung nicht mehr möglich ist.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Fentanyl oder einen der sonstigen Bestandteile.

Durogesic SMAT darf nicht angewendet werden bei:

- kurzfristigen Schmerzzuständen, z. B. nach operativen Eingriffen,
- bradykarden Rhythmusstörungen,
- schwer beeinträchtigter ZNS-Funktion

Die Applikation während der Geburt (inklusive Kaiserschnitt) ist wegen möglicher Atemdepression beim Föten/Neugeborenen kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Diese Arzneimittel sollen nur unter Aufsicht von in der Schmerztherapie erfahrenen Ärzten angewendet werden.

Bei dem Wechsel zwischen verschiedenen fentanylhaltigen Systemen ist zur Sicherstellung der kontinuierlichen Schmerzstillung eine zusätzliche ärztliche Überwachung und Aufklärung der Patienten über die Anwendung (eventuell wie bei Neueinstellung) angeraten.

Bei opioidnaiven/nicht-opioid-toleranten Patienten, die direkt auf fentanylhaltige transdermale Systeme wie Durogesic SMAT eingestellt wurden, wurde sehr selten eine signifikante Atemdepression und/oder Letalität beobachtet. Grundsätzlich ist die Möglichkeit einer schwerwiegenden oder tödlichen Hypoventilation bei der Einstellung opioidnaiver Patienten auch bei der niedrigsten Stärke eines Opioidpflasters gegeben. Es wird empfohlen, dass für die Patienten eine ausreichende Opioidtoleranz (Art und Dauer der Opioidvorbehandlung) gezeigt wurde.

Kommt es unter der Behandlung mit Durogesic SMAT zu einer Atemdepression, so muss das transdermale Pflaster sofort entfernt und der Patient wach gehalten und zum Atmen angeregt werden, bis ärztliche Hilfe eintroffen ist. Da transdermal verabreichtes Fentanyl eine Halbwertszeit von 17 Stunden oder mehr aufweist, muss auch nach Entfernung des transdermalen Pflasters mit dem Bestehen bleiben oder Wiederauftreten einer Atemdepression gerechnet werden. Patienten, bei denen schwerwiegende unerwünschte Wirkungen beobachtet werden, sollten nach Entfernen des Pflasters für mindestens weitere 24 Stunden sorgfältig hinsichtlich Respirationsrate und Sedationstiefe überwacht werden.

Eine Atemdepression kann auch nach Entfernen des Pflasters anhalten. Die Wahrscheinlichkeit dieser Nebenwirkung steigt mit zunehmender Dosis (s. a. Überdosierung), zentral dämpfende Arzneimittel können Sie verstärken (s. a. Wechselwirkungen).

Da stark wirksame Opiode eine Atemdepression hervorrufen können, sollte Durogesic SMAT nur vorsichtig unter besonders sorgfältiger ärztlicher Überwachung und geringer dosiert eingesetzt werden bei Patienten mit:

- bestehender Atemdepression (z. B. durch andere medizinische Behandlungen, Urämie oder ernste Infektionen),
- chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (z. B. chronisch obstruktive Bronchitis, Bronchialasthma, allg. bei stark begrenzter Atemreserve). Bei solchen Patienten können Opiode den Atemwegswiderstand erhöhen.
- Eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion.

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- Patienten, die besonders anfällig für CO₂-Retention sind (Kopfverletzungen, Hirntumoren, Anzeichen von erhöhtem intrakraniellen Druck, Bewusstseinsstörungen oder Koma). Hier können Opiode den reichenden Daten vor. In tierexperimentellen Studien zeigte sich Reproduktionstoxizität (s. auch 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist bekannt. Deshalb sollte Durogesic SMAT während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist unbedingt erforderlich. Bei längerfristiger Anwendung während der Schwangerschaft besteht das Risiko von Entzugserscheinungen beim Neugeborenen.

Von der Anwendung während der Geburt (inklusive Kaiserschnitt) wird abgeraten, weil Fentanyl die Plazenta passiert und eine Depression des

klinischen Verlauf von Kopfverletzungen verschleiern.

- Patienten mit Arzneimittel- oder Alkoholsucht.

Fieber/äußere Wärmeanwendung

Ein pharmakokinetisches Modell weist darauf hin, dass sich die Fentanylkonzentration im Blut möglicherweise um ein Drittel erhöht, wenn die Temperatur der Haut auf 40° C ansteigt. Daher müssen fiebrige Patienten auf Nebenwirkungen beobachtet und die Dosis von Durogesic SMAT ggf. angepasst werden. Es ist darauf zu achten, dass die Stelle, an der das Pflaster angebracht wurde, keinen Wärmequellen ausgesetzt werden darf. Dazu gehören u. a. Heizkissen und –decken, geheizte Wasserbetten, Wärmestrahler, intensive Sonnenbäder, Sauna und heiße (Whirlpool-)Bäder.

Durogesic SMAT wurde bei Kindern unter 2 Jahren nicht untersucht. Für die Anwendung bei Kindern ab 2 Jahren steht eine spezielle Pflasterstärke, Durogesic SMAT 12 µg/h, zur Verfügung.

Möglicherweise ist die renale Clearance älterer Patienten vermindert. Die Halbwertszeit verlängert, und sie reagieren empfindlicher auf die Substanz als jüngere Patienten. In Studien mit Durogesic SMAT waren die kinetischen Daten zu Fentanyl im Vergleich zu denen jüngerer Patienten nicht signifikant unterschiedlich, obwohl die Serumkonzentrationen älterer Patienten tendenziell höher lagen. Ältere Patienten sollten sorgfältig auf Anzeichen einer Überdosierung beobachtet und die Dosis ggf. vermindert werden.

Da Fentanyl in der Leber verstoffwechselt wird, können Lebererkrankungen seine Ausscheidung verzögern. Patienten mit Störungen der Leber- oder Nierenfunktion, geschwächte Patienten und solche mit geringem Körpergewicht sollten sorgfältig auf Anzeichen einer Überdosierung beobachtet und die Dosis ggf. vermindert werden.

Die Anwendung von Durogesic SMAT wird bei Patienten, die gleichzeitig mit Monoaminoxidase-Hemmstoffen (MAO-Hemmern) oder mit Cytochrom-P450-3A4-Inhibitoren behandelt werden müssen, nicht empfohlen. Patienten, die Durogesic SMAT und Cytochrom-P450-3A4-Inhibitoren erhalten, sollten engmaschig auf Anzeichen einer Atemdepression überwacht werden, ggf. sollten Dosisanpassungen vorgenommen werden (siehe Pkt. 4.5 Wechselwirkungen).

Durogesic SMAT Pflaster nicht zerschneiden, da hierfür keine Daten vorliegen.

Durogesic SMAT Pflaster sollen vor und nach Gebrauch für Kinder unzugänglich aufbewahrt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Gabe von anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln, wie Opioiden, Sedativa oder Hypnotika, Allgemeinanästhetika und Muskelrelaxanzien, Phenothiazinen, Tranquillizern, sedierenden Antihistaminika und Alkohol kann die sedierende Wirkung verstärkt werden. Das Auftreten von Atemdepression, Blutdruckveränderungen und tiefer Sedierung oder Koma sowie Letalität ist möglich. Wenn eine Kombination von Durogesic SMAT mit einem der aufgeführten Arzneimittel in Erwägung gezogen wird, sollte eine besondere Patientenfürsorge und –beobachtung erfolgen und die Dosis von einem oder beiden Arzneimitteln reduziert werden.

Fentanyl, eine Substanz mit hoher Clearance, wird schnell und extensiv hauptsächlich über Cytochrom-P450-3A4 metabolisiert.

Die gleichzeitige Anwendung von Durogesic SMAT und Cytochrom-P450-3A4-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Ketonazol, Itraconazol, Erythromycin, Troleandomycin, Clarithromycin, Nelfinavir, Nefazodon, Verapamil, Diltiazem, Cimetidin und Amiodaron) kann zu einem Anstieg der Plasmaspiegelkonzentrationen von Fentanyl führen, was zu einer Verstärkung oder Verlängerung der therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen führen kann. Hierdurch kann eine schwere Atemdepression verursacht werden. In dieser besonderen Situation ist eine spezielle Patientenbetreuung und –überwachung angebracht.

Die gleichzeitige Anwendung von transdermal angewendetem Fentanyl und Cytochrom-P450-3A4-Inhibitoren wird daher nicht empfohlen, es sei denn, der Patient wird engmaschig überwacht.

Patienten, insbesondere diejenigen, die Durogesic SMAT und Cytochrom-P450-3A4-Inhibitoren erhalten, sollten auf Anzeichen einer Atemdepression überwacht werden. Wenn es gerechtfertigt ist, sollten Dosisanpassungen vorgenommen werden.

Über schwere und unvorhersagbare Interaktionen mit MAO-Hemmern, einschließlich einer Potenzierung der Opiatwirkungen oder der serotoninen Effekte wurde berichtet.

Obgleich Pentazocin bzw. Buprenorphin analgetisch wirken, antagonisieren sie teilweise einige Wirkungen des Fentanyls (z. B. die Analgesie) und können bei Opioid-Abhängigen Entzugssymptome auslösen.

Patienten, die mit Durogesic SMAT behandelt werden, sollten keinen Alkohol zu sich nehmen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Zur Anwendung von Fentanyl bei Schwangeren liegen keine aus-

Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben

Atemzentrums beim Neugeborenen verursachen kann (s. auch 4.3).

Fentanyl geht in die Muttermilch über und kann Sedierung und/oder Atemdepression beim Säugling hervorrufen. Daher sollen Frauen bis mindestens 72 Stunden nach der letzten Anwendung von Durogesic SMAT nicht stillen.

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

Bei stabil auf Durogesic SMAT eingestellten Patienten ist – ohne weitere Beeinflussung durch andere Wirkstoffe – im Allgemeinen eine wesentliche Beeinträchtigung der Verkehrstauglichkeit nicht zu erwarten. Insbesondere bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Kombination mit anderen Medikamenten kann jedoch im Einzelfall das Reaktionsvermögen soweit beeinträchtigt sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen eingeschränkt ist. Daher ist Vorsicht geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungsangaben basieren auf umfangreichen klinischen Studien sowie Beobachtungen aus millionenfacher klinischer Anwendung nach Zulassung.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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 (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen, Schwindel

Häufig: Hypästhesie, unwillkürliche Muskelkontraktionen

Gelegentlich: Tremor, Parästhesie, Sprachstörungen

Sehr selten: Koordinationsstörungen, Krampfanfälle (einschließlich klonischer und Grand-mal-Anfälle)

Augenerkrankungen

Häufig: Konjunktivitis

Selten: Amblyopie

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Somnolenz, Insomnie

Häufig: Sedierung, Verwirrtheit, Depressionen, Angstzustände, Halluzinationen, Nervosität, Appetitlosigkeit, Asthenie, Entzugserscheinungen

Gelegentlich: Euphorie, Amnesie, Agitiertheit

Sehr selten: Wahnideen, Erregungszustände, Störung der Sexualfunktion, Konfusionszustände

Herzerkrankungen

Häufig: Palpitationen

Gelegentlich: Hypertonie, Hypotonie, Tachykardie, Bradykardie

Selten: Arrhythmie, Vasodilatation

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Rhinitis, Gähnen

Gelegentlich: Dyspnoe, Hypoventilation

Sehr selten: Atemdepression (einschließlich Atemnot, Atemstillstand und Bradypnoe, s. Abschnitt 4.9), Apnoe

Bei opioidnaiven Patienten, die direkt auf fentanylhaltige transdermale Systeme wie Durogesic SMAT eingestellt wurden, wurde sehr selten eine signifikante Atemdepression und/oder Letalität beobachtet (s. Abschnitte 4.2 und 4.4).

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen, Obstipation

Häufig: Mundtrockenheit, Dyspepsie, Appetitlosigkeit, abdominale Schmerzen

Gelegentlich: Diarrhö

Selten: Schluckauf

Sehr selten: schmerzhafte Blähungen, Ileus

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Pruritus, Schwitzen

Häufig: Hautreaktionen an der Applikationsstelle

Gelegentlich: Exanthem, Erythem

In einer anderen Untersuchung liegt die mittlere terminale Halbwertszeit nach 72-Stunden-Applikation zwischen 20 und 25 Stunden. Die kontinuierliche Absorption von Fentanyl aus dem Hautdepot führt zu einer langsameren Elimination aus dem Körper als nach intravenöser Infusion. Ältere, kachektische oder geschwächte Patienten haben möglicherweise eine reduzierte Clearance und als Folge eine verlängerte terminale Halbwertszeit von Fentanyl. Es wird schnell und extensiv hauptsächlich über Cytochrom-P450-3A4 in der Leber metabolisiert. Bei Patienten mit Leberzirrhose ergab sich nach einmaliger Applikation von Durogesic SMAT keine Verän-

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Anaphylaktischer Schock, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Harnwegsinfektion

Gelegentlich: Harnverhalt

Sehr selten: Harnblasenschmerzen, Oligurie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: periphere Ödeme, Hyperhidrosis, Fatigue, Unpässlichkeit (Malaise), grippeähnliche Erkrankung, Gefühl von Körpertemperaturschwankungen

Selten: Kältegefühl

Einzelne dieser unerwünschten Ereignisse können auch auf die Grunderkrankung oder andere Behandlungsmaßnahmen zurückzuführen sein.

Wie bei anderen Opioid-Analgetika können sich Toleranz, physische und psychische Abhängigkeit bei wiederholter Anwendung von Durogesic SMAT entwickeln (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Bei Umstellung von anderen stark wirksamen Opioiden auf Durogesic SMAT oder bei abruptem Abbruch der Therapie kann es bei einigen Patienten zu Entzugserscheinungen, wie z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Angstzuständen und Kältezittern, kommen (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

4.9 Überdosierung

Symptome:

Fentanyl provoziert in Überdosen ZNS-Depression, die sich als Stupor, Koma, Atemdepression einschließlich Cheyne-Stokes-Atmung und/oder Zyanose manifestiert.

Weitere Symptome sind Hypothermie und/oder feuchtkalte Haut, schlaffe Skelettmuskulatur, Bradykardie sowie Hypotonie. Das akute Vergiftungsbild weist im Wesentlichen ausgeprägte Sedierung, Ataxie, Miosis, Atemdepression und Krämpfe auf, wobei die Atemdepression besonders hervorzuheben ist.

Maßnahmen:

Durogesic SMAT wird unverzüglich entfernt und der Patient durch Ansprache oder körperliche Stimulierung zum Atmen angehalten. Danach kann ein spezifischer Antagonist wie Naloxon (Narcan®) verabreicht werden, wobei die Atemdepression länger anhalten kann als die Wirkung des Antagonisten. Dessen wiederholte intravenöse Gabe oder eine kontinuierliche Naloxon-Infusion kann erforderlich werden. Nach Antagonisierung kann es zu plötzlich einsetzenden Schmerzen und Katecholaminfreisetzung kommen.

Je nach Ausmaß der Atemdepression kann eine weitere intensivmedizinische Behandlung erforderlich sein. Auf normale Körpertemperatur und angemessene Flüssigkeitsaufnahme ist zu achten.

Ursache einer schweren oder andauernden Hypovolämie sein.

Sie wird mit bedarfsorientierter parenteraler Volumengabe behandelt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opioid-Analgetikum, ATC-Code: N02AB03

Fentanyl ist ein Opioid-Analgetikum, das vor allem mit dem μ -Rezeptor interagiert. Die wichtigsten therapeutischen Effekte sind Analgesie und Sedierung. Die Serumkonzentrationen von Fentanyl, die bei opioidnaiven Patienten zu einem minimalen analgetischen Effekt führen, schwanken zwischen 0,3 bis 1,5 ng/ml; über Serumspiegeln von 2 ng/ml nimmt die Häufigkeit von Nebenwirkungen zu.

Die Konzentration, bei der Opioid-induzierte Nebenwirkungen auftreten, steigt mit der Expositionsdauer des Patienten gegenüber Fentanyl. Die Neigung zur Toleranzentwicklung ist interindividuell stark unterschiedlich.

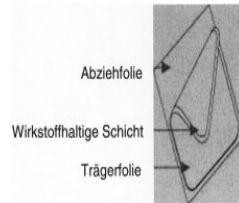
5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach Applikation von Durogesic SMAT wird Fentanyl über einen Zeitraum von 72 Stunden kontinuierlich über die Haut aufgenommen. Bedingt durch die freisetzbare Polymer-Matrix und die Diffusion von Fentanyl durch die Hautschichten ist die Freisetzungsrate relativ konstant. Nach initialer Applikation steigen die Serumkonzentrationen von Fentanyl allmählich an, stabilisieren sich im Allgemeinen im Zeitraum zwischen 12 und 24 Stunden nach Applikation und bleiben dann relativ konstant für den gesamten Rest der 72-Stunden-Periode. Die erreichbaren Serumkonzentrationen sind proportional der Größe des Durogesic SMAT-Pflasters. Nach wiederholten Applikationen von jeweils 72 Stunden Dauer erreichen die Serumkonzentrationen den Steady-state, der bei nachfolgendem Gebrauch von Pflastern derselben Größe aufrechterhalten bleibt. Nach Entfernen von Durogesic SMAT fallen nach einer 24-Stunden-Applikation die Serum-Fentanylkonzentrationen langsam ab mit einer Halbwertszeit von ca. 17 Stunden (Bereich 13-22).

Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben

derung der pharmakokinetischen Parameter, obwohl die Serumkonzentrationen dieser Patienten tendenziell höher lagen. Ca. 75 % der aufgenommenen Substanz werden überwiegend als Metaboliten und nur zu weniger als 10 % unverändert über den Urin ausgeschieden. Ca. 9 % der Dosis werden in überwiegend metabolisierter Form mit den Fäzes ausgeschieden. Geschätzt zwischen 13 und 21 % von Fentanyl liegen im Plasma als freie Fraktion vor.

Das transdermale Pflaster ist eine für die systemische Verabreichung von Fentanyl neuartige Darreichungsform, mit der konstante Serumspiegel von Fentanyl über 72 Stunden bei einer Applikation erreicht werden.



Das transdermale Pflaster besteht aus zwei funktionalen Schichten: Die Oberseite besteht aus einer wasserundurchlässigen Trägerfolie. Darauf befindet sich eine fentanylhaltige, selbstklebende Matrixschicht. Diese Matrixschicht ist durch eine Abziehfolie bedeckt, die vor dem Gebrauch aufgrund der Schlitzung einfach zu entfernen ist.

Entsprechend der unterschiedlich großen Absorptionsfläche der vier Systeme von 10,5 / 21 / 31,5 und 42 cm² werden etwa 25, 50, 75 oder 100 µg Fentanyl pro Stunde an die Haut abgegeben. Dies wird durch die Polymer-Matrix gewährleistet: Entlang eines Konzentrationsgradienten zwischen der arzneimittelhaltigen Polymer-Matrix mit hoher Fentanylkonzentration und der Haut mit niedriger Fentanylkonzentration diffundiert das Fentanyl in Richtung der niedrigeren Konzentration, also in Richtung Haut, kontinuierlich über einen Zeitraum von 72 Stunden.

Die relative Bioverfügbarkeit von einem transdermalen Pflaster Durogesic SMAT liegt bei 92 %. Die verschiedenen Stärken zeigten Dosisproportionalität.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe wurden für Fentanyl ähnliche Wirkungen beschrieben wie sie bereits für andere Opioid-Analgetika bekannt sind.

Mutagenes und tumor erzeugendes Potential

Die Mutagenitätsprüfung von Fentanyl in Bakterien und in vivo am Nager verlief negativ. In vitro an Säugerzellen zeigte Fentanyl, wie andere Opioid-Analgetika auch, mutagene Wirkungen. Ein mutagenes Risiko für die therapeutische Anwendung erscheint zweifelhaft, da Effekte erst in sehr hohen Konzentrationen auftraten. Langzeituntersuchungen am Tier zum tumor erzeugenden Potential von Fentanyl wurden nicht durchgeführt.

Reproduktionstoxizität

In einer Rattenstudie zeigten sich keine Einflüsse auf die männliche Fertilität. Untersuchungen an weiblichen Ratten ergaben sowohl eine verminderte Fertilität als auch eine Embryomortalität. Neuere Untersuchungen zeigen, dass die embryotoxischen Effekte indirekt durch eine maternale Toxizität ausgelöst werden und nicht auf einer direkten Wirkung des Wirkstoffes auf den sich entwickelnden Embryo beruhen. Untersuchungen an zwei Spezies ergaben keine Hinweise auf teratogene Wirkungen. In einer Prä- und Postnatalstudie war die Überlebensrate der Nachkommen am Tag 4 der Laktationsperiode bei einer Dosierung, die zu einer leichten Reduzierung des mütterlichen Körpergewichts führte, signifikant erniedrigt. Dieser Effekt könnte auf ein verändertes Brutpflegeverhalten der Mutter oder aber auf einen direkten Effekt von Fentanyl auf die Nachkommen zurückzuführen sein. Einflüsse auf die körperliche Entwicklung sowie das Verhalten der Nachkommen wurden in dieser Studie nicht beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Polyacrylat-Adhäsivschicht, Polyethylenterephthalat/Ethylvinylacetatfolie; rote (25 µg/h) bzw. grüne (50 µg/h) Drucktinte; Polyethylenterephthalatfolie, silikonisiert.

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

September 2012

6.2 Inkompatibilitäten

Auf die für das Aufkleben des Pflasters ausgewählte Hautstelle dürfen keine Cremes, Öle, Lotionen oder Puder aufgetragen werden, um das Kleben des Pflasters nicht zu beeinträchtigen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalpackung (versiegelter Beutel) aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jedes Durogesic SMAT Pflaster ist in einem hitzeversiegelten Beutel verpackt.

Durogesic SMAT 25 µg/h; 50 µg/h kann jeweils verordnet werden als:
Packung mit 5 transdermalen Pflastern
Packung mit 10 transdermalen Pflastern
Packung mit 20 transdermalen Pflastern

Durogesic SMAT 25 µg/h:
5 transdermale Pflaster
10 transdermale Pflaster
20 transdermale Pflaster
4,5 mg* pro transdermales Pflaster

Durogesic SMAT 50 µg/h:
5 transdermale Pflaster
10 transdermale Pflaster
20 transdermale Pflaster
8,4 mg* pro transdermales Pflaster

*betäubungsmittelgerechte Schreibweise

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweis für die Handhabung:

siehe Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Hinweis für die Entsorgung:

Zur Entsorgung sollte das benutzte Pflaster mit den Klebeflächen aneinander geklebt werden und mit dem Hausmüll für Kinder unzugänglich entsorgt werden. Nicht benutzte Pflaster sollten in Absprache mit dem Apotheker entsorgt werden.

Sonstige Hinweise:

Durogesic SMAT Pflaster dürfen ausschließlich auf der Haut der Person zur Anwendung kommen, für die es ärztlicherseits bestimmt ist. In einer kleinen Zahl von Fällen haftete das Pflaster nach engerem Körperkontakt auf der Haut einer anderen Person. In einem solchen Fall sollte das Pflaster sofort entfernt werden.

Nach dem Aufkleben bzw. dem Entfernen des Pflasters bitte die Hände waschen (keine reinigenden oder seifenartigen Produkte verwenden!).

7. INHABER DER ZULASSUNG

PB Pharma GmbH
Lise-Meitner-Str. 10
40670 Meerbusch

Mietvertreiber:
MPA Pharma GmbH
Otto-Hahn-Str. 11
22946 Trittau

EMRA-MED Arzneimittel GmbH
Otto-Hahn-Str. 11
22946 Trittau

Abpackung, Kennzeichnung und Freigabe:

PS Pharma Service GmbH
Lise-Meitner-Straße 10
40670 Meerbusch

Hersteller:
JANSSEN Pharmaceutica N.V.
B-2340 Beerse, Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Durogesic SMAT 25 µg/h:
Durogesic SMAT 50 µg/h:

Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Betäubungsmittel

Diese Arzneimittel enthalten einen Stoff, dessen Wirkungen bei der beanspruchten Indikation in Verbindung mit der transdermalen Anwendung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt sind.