

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Durogesic® SMAT 12 µg/h, transdermales Pflaster
 Durogesic® SMAT 25 µg/h, transdermales Pflaster
 Durogesic® SMAT 50 µg/h, transdermales Pflaster
 Durogesic® SMAT 75 µg/h, transdermales Pflaster
 Durogesic® SMAT 100 µg/h, transdermales Pflaster

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Durogesic SMAT 12 µg/h:
 1 transdermales Pflaster (5,25 cm² Absorptionsfläche) enthält 2,1 mg Fentanyl (entsprechend 12,5 µg/Std. Wirkstofffreisetzung)
 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)
 Durogesic SMAT 75 µg/h:
 1 transdermales Pflaster (31,5 cm² Absorptionsfläche) enthält 12,6 mg Fentanyl (entsprechend 75 µg/Std. Wirkstofffreisetzung)
 Durogesic SMAT 100 µg/h:
 1 transdermales Pflaster (42 cm² Absorptionsfläche) enthält 16,8 mg Fentanyl (entsprechend 100 µg/Std. Wirkstofffreisetzung)
 Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Pflaster

Durogesic SMAT ist ein durchscheinendes, rechteckiges transdermales Pflaster mit dem Aufdruck

- „Durogesic 12 µg/h fentanyl/h“ in oranger Tinte bei Durogesic SMAT 12 µg/h,
- „Durogesic 25 µg/h fentanyl/h“ in roter Tinte bei Durogesic SMAT 25 µg/h,
- „Durogesic 50 µg/h fentanyl/h“ in grüner Tinte bei Durogesic SMAT 50 µg/h,
- „Durogesic 75 µg/h fentanyl/h“ in blauer Tinte bei Durogesic SMAT 75 µg/h und
- „Durogesic 100 µg/h fentanyl/h“ in grauer Tinte bei Durogesic SMAT 100 µg/h.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

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

Kinder

Schwere chronische Schmerzen, die nur mit Opioidanalgetika ausreichend behandelt werden können und einer längeren, kontinuierlichen Behandlung bedürfen, bei opioidtoleranten Kindern ab 2 Jahren (siehe Abschnitt 4.2).

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Die erforderliche Dosis von Durogesic SMAT sollte auf den Patienten abgestimmt und in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

Durogesic SMAT 12 µg/h; 25 µg/h; 50 µg/h; 75 µg/h; 100 µg/h setzt Fentanyl über 72 Stunden frei (entsprechend einer Freisetzungsrate von 12,5, 25, 50, 75 bzw. 100 µg/Std. bei einer Absorptionsfläche von 5,25, 10,5, 21, 31,5 bzw. 42 cm²).

Dosierung:

Erwachsene

Wahl der Initialdosis

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).

Ersteinstellung opioidnaiver Patienten

Die klinischen Erfahrungen mit Durogesic SMAT bei opioidnaiven Patienten sind begrenzt. Falls die Therapie mit Durogesic SMAT bei opioidnaiven Patienten als geeignet angesehen wird, wird empfohlen, die Behandlung zunächst mit niedrigen Dosen von kurz wirkenden Analgetika zu beginnen und erst dann die Patienten auf Durogesic SMAT umzustellen. Pflaster mit einer Freisetzungsrate von 12,5 Mikrogramm/h stehen zur Verfügung und sollten zur Ersteinstellung verwendet werden. Die Patienten können dann auf Pflaster mit einer Freisetzungsrate von 25 Mikrogramm/h umgestellt werden. Die Dosis kann anschließend in Schritten von 12 oder 25 µg/h erhöht oder reduziert werden, bis die niedrigste geeignete Dosis von Durogesic SMAT erreicht ist, die vom Ansprechen und dem zusätzlichen Bedarf an Analgetika abhängig ist (siehe auch Abschnitt 4.4).

Bei älteren oder geschwächten opioidnaiven Patienten wird aufgrund ihrer bekannten Empfindlichkeit gegenüber Opioidbehandlungen nicht empfohlen, eine Behandlung mit Durogesic SMAT zu beginnen. In diesen Fällen sollte die Therapie vorzugsweise mit niedrigen Dosen von schnell freisetzendem Morphin begonnen werden und nach Bestimmung der optimalen Dosierung Durogesic SMAT verordnet werden.

Umstellung von anderen stark wirksamen Opioiden

Bei einer Arzneimittelumstellung von oral oder parenteral verabreichten Opioiden auf Durogesic SMAT sollte die Initialdosis wie folgt berechnet werden:

1. Die Menge der in den letzten 24 Stunden benötigten Analgetika sollte ermittelt und in die entsprechende orale Morphin-Dosis überführt werden.
2. Die entsprechende Fentanyl-Dosis sollte wie folgt ermittelt werden:

a) unter Verwendung von Tabelle 1 bei Patienten, die wegen aufgetretener Nebenwirkungen einer Opioid-Rotation bedürfen (Umstellungsverhältnis von oralem Morphin zu transdermalem Fentanyl 150:1)

b) unter Verwendung von Tabelle 2 bei Patienten unter stabiler und gut verträglicher Opioidtherapie (Umstellungsverhältnis von oralem Morphin zu transdermalem Fentanyl 100:1)

Tabelle 1: Empfohlene Initialdosis von Durogesic SMAT, basierend auf der täglichen oralen Morphin-Dosis (für Patienten, die wegen aufgetretener Nebenwirkungen einer Opioid-Rotation bedürfen)/Umstellungsverhältnis 150:1

Orale Morphin-Dosis (mg/Tag)	Durogesic SMAT (µg/h)
< 90	12
90–134 (für Erwachsene)	25
135–224	50
225–314	75
315–404	100
405–494	125
495–584	150
585–674	175
675–764	200
765–854	225
855–944	250
945–1034	275
1035–1124	300

Tabelle 2: Empfohlene Initialdosis von Durogesic SMAT, basierend auf der täglichen oralen Morphin-Dosis (für Patienten unter stabiler und gut verträglicher Opioidtherapie)/Umstellungsverhältnis 100:1

Orale Morphin-Dosis (mg/Tag)	Durogesic SMAT (µg/h)
< 60	12
60–89	25
90–149	50
150–209	75
210–269	100
270–329	125
330–389	150
390–449	175
450–509	200
510–569	225
570–629	250
630–689	275
690–749	300

Bei 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.

Die vorangegangene analgetische Therapie sollte ab dem Zeitpunkt der ersten Applikation des Pflasters allmählich ausgetauscht werden, bis die analgetische Wirksamkeit mit Durogesic SMAT erreicht ist.

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

Dosis titration und Dauertherapie

Zur Dosis titration steht Durogesic SMAT 12 µg/h als kleinste verfügbare Wirkstärke zur Verfügung.

Durogesic® SMAT

12 µg/h, - 25 µg/h, - 50 µg/h, - 75 µg/h, - 100 µg/h, transdermales Pflaster



Das Durogesic SMAT-Pflaster sollte alle 72 Stunden ersetzt werden. Die Dosis sollte bis zum Erreichen der analgetischen Wirkung individuell titriert werden. Falls die analgetische Wirkung am Ende der initialen Applikationsphase ungenügend ist, kann die Dosis nach drei Tagen erhöht werden. Danach kann eine Dosisanpassung alle drei Tage stattfinden. Zu Beginn der Therapie kann bei einigen Patienten ein Wechsel schon nach 48 anstatt 72 Stunden erforderlich sein, falls am 3. Tag keine ausreichende Analgesie vorliegt. Ein Wechsel früher als 72 Stunden kann eine Erhöhung der Fentanyl-Serumkonzentration zur Folge haben (siehe Abschnitt 5.2). Eine erforderliche Dosisanpassung sollte normalerweise in Titrationsschritten von 12 µg/h oder 25 µg/h erfolgen, wobei der zusätzliche Analgetikabedarf (45/90 mg/Tag orales Morphin ≈ Durogesic SMAT 12/25 µg/h) und der Schmerzstatus des Patienten zu berücksichtigen sind. Um die gewünschte Dosis zu erreichen, kann mehr als ein Durogesic SMAT-Pflaster verwendet werden. Zur Behandlung von Schmerzdurchbrüchen benötigen die Patienten möglicherweise periodisch zusätzliche Dosen eines kurz wirkenden Analgetikums. Zusätzliche oder alternative Methoden der Schmerzbekämpfung sollten in Betracht gezogen werden, wenn die Dosis von Durogesic SMAT 300 µg/h überschreitet.

Umstellung bzw. Beendigung der Therapie

Wenn ein Absetzen von Durogesic SMAT notwendig ist, sollte jede Ersatztherapie mit anderen Opioiden schrittweise erfolgen, d. h. mit einer niedrigen Dosis beginnen, die langsam erhöht wird, da die Fentanyl-Serumkonzentration nach Entfernen von Durogesic SMAT schrittweise abfällt. Nach Entfernen des Pflasters dauert es 17 oder mehr Stunden, damit die Fentanyl-Serumkonzentration um 50 % abnimmt. Im Allgemeinen sollte die Beendigung einer Opioidtherapie schrittweise erfolgen, um das Auftreten von Entzugssymptomen zu verhindern.

Opioid-Entzugserscheinungen sind bei einigen Patienten nach einer Umstellung oder Dosisanpassung möglich (siehe Abschnitt 4.8). Die Tabellen 1 und 2 sollten nicht dazu genutzt werden, die Umstellung von Durogesic SMAT auf andere Therapien zu berechnen, um eine Überschätzung der neuen analgetischen Dosis und eine potenzielle Überdosierung zu vermeiden.

Ältere Patienten

Ältere Patienten sollten sorgfältig beobachtet werden und, wenn erforderlich, die Dosis reduziert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leber- und Nierenfunktionsstörungen

Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen sollten sorgfältig beobachtet werden und, wenn erforderlich, die Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Pädiatrische Patienten

Kinder ab 16 Jahren: siehe Dosierung für Erwachsene

Kinder im Alter von 2 bis 16 Jahren:

Pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 16 Jahren sollte nur dann Durogesic SMAT verordnet werden, wenn diese zuvor mit mindestens 30 mg oralem Morphinäquivalent pro Tag behandelt worden sind.

Ein-/Umstellung auf Durogesic SMAT

Bei einer Umstellung von oral oder parenteral verabreichten Opioiden auf Durogesic SMAT sollte die initiale Dosis anhand des bisherigen Opioidbedarfs sowie des Schmerzstatus ermittelt werden (siehe Tabelle 3):

Tabelle 3: Empfohlene Durogesic SMAT-Dosis, basierend auf der täglichen oralen Morphin-Dosis¹

Orale 24-h-Morphin-Dosis (mg/Tag)	Durogesic SMAT (µg/h)
Bei pädiatrischen Patienten ²	
30–44	12
45–134	25

¹ In klinischen Studien wurden diese Dosierungsbereiche der täglichen oralen Morphingabe als Grundlage für die Umrechnung in Durogesic SMAT verwendet.

² Die Umstellung auf Durogesic SMAT in höheren Dosierungen als 25 Mikrogramm/h ist für erwachsene und pädiatrische Patienten gleich.

Für pädiatrische Patienten, die mehr als 90 mg orales Morphinäquivalent pro Tag erhielten, liegen bislang nur begrenzt Daten aus klinischen Studien mit transdermalen Fentanyl vor. In diesen pädiatrischen Studien wurde die benötigte Wirkstärke des transdermalen Pflasters konservativ berechnet: Bei pädiatrischen Patienten mit höherem oralen Opioidbedarf wurden pro 30 mg bis 44 mg oralem Morphinäquivalent pro Tag 12 µg Fentanyl pro Stunde (entsprechend einem Durogesic SMAT 12 µg/h transdermalen Pflaster) eingesetzt. Dabei ist zu beachten, dass diese Umrechnungsempfehlung für Kinder nur für die Umstellung von oral verabreichten Opioiden (berechnet als Morphinäquivalent) auf Durogesic SMAT gilt. Bei der umgekehrten Umstellung von Durogesic SMAT auf andere Analgetika kann diese Umrechnungsempfehlung zu Überdosierungen führen und sollte daher nicht angewendet werden.

Die analgetische Wirkung der ersten Dosis von Durogesic SMAT ist in den ersten 24 Stunden nicht optimal. Der Patient sollte daher in den ersten 12 Stunden nach der Umstellung auf Durogesic SMAT die gewohnte Dosis der vorher angewendeten Analgetika erhalten. In den darauf folgenden 12 Stunden sollten diese Analgetika dem klinischen Bedarf angepasst werden.

Da der maximale Fentanylspiegel 12 bis 24 Stunden nach Behandlungsbeginn erreicht wird, wird empfohlen, den Patienten nach Beginn der Therapie mit Durogesic SMAT oder nach jeder Dosiserhöhung mindestens 48 Stunden auf unerwünschte Ereignisse, z. B. Hypoventilation, zu überwachen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Dosistitration und Dauertherapie

Bei nicht ausreichender Analgesie sollte bei pädiatrischen Patienten zusätzlich zu Durogesic SMAT z. B. Morphin oder ein anderes

kurz wirksames Opioid verabreicht werden. Unter Berücksichtigung der zusätzlich verabreichten Opioiden und des Schmerzstatus des Kindes kann eine Kombination von mehr als einem transdermalen Pflaster erwogen werden. Diese Dosisanpassung sollte dann in Schritten von 12 µg/h Fentanyl erfolgen.

Art der Anwendung:**Zur transdermalen 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. Bei kleinen Kindern sollte das Pflaster auf dem oberen Teil des Rückens aufgebracht werden, damit das transdermale Pflaster vom Kind nicht entfernt werden kann.

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. 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.

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 ein früherer Wechsel erforderlich ist, darf nicht eher als nach 48 Stunden gewechselt werden, da sonst mit einem Anstieg der mittleren Fentanylkonzentration gerechnet werden muss. Es muss jeweils eine neue Hautstelle gewählt werden. Jedes Hautareal 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 des Pflasters.

Durogesic SMAT darf nicht angewendet werden bei:

- akuten oder postoperativen Schmerzzuständen, da bei einer kurzzeitigen Anwendung keine Dosistitration möglich ist, und da eine schwere oder lebensbedrohliche Hypoventilation auftreten kann
- schwer beeinträchtigter ZNS-Funktion
- schwerer Atemdepression.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten, bei denen schwere Nebenwirkungen aufgetreten sind, sollten nach Entfernen von Durogesic SMAT für mindestens 24 Stunden oder, je nach klinischen Symptomen, länger überwacht werden, weil die Fentanyl-Serumkonzentration schrittweise abfällt und um ca. 50 % innerhalb von 17 (Bereich 13–22) Stunden abnimmt.

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

Durogesic SMAT Pflaster nicht zerschneiden. Ein geteiltes, zerschnittenes oder in irgendeiner Weise beschädigtes Pflaster sollte nicht angewendet werden.

Diese Arzneimittel sollen nur unter Aufsicht von Ärzten eingeleitet werden, die mit der Pharmakokinetik von transdermalen Fentanyl-Pflastern und mit dem Risiko für schwere Hypoventilation vertraut sind.

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.

Opioidnaive und nicht-opioidtolerante Patienten

Die Einstellung opioidnaiver Patienten auf Durogesic SMAT-Pflaster ging in sehr seltenen Fällen mit einer signifikanten Atemdepression und/oder tödlichem Ausgang einher. Grundsätzlich ist das Auftreten einer schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Hypoventilation bei Ersteinstellung opioidnaiver Patienten auch bei der niedrigsten Wirkstärke eines Durogesic SMAT-Pflasters möglich. Es wird empfohlen, Durogesic SMAT nur bei Patienten anzuwenden, die eine ausreichende Opioidtoleranz gezeigt haben (siehe Abschnitt 4.2).

Atemdepression

Wie bei allen potenten Opioiden kann es unter der Behandlung mit Durogesic SMAT bei einigen Patienten zu einer signifikanten Atemdepression kommen. Daher müssen die Patienten auf solche Reaktionen hin beobachtet werden. Eine Atemdepression kann auch nach Entfernen des Pflasters fortbestehen. Die Wahrscheinlichkeit dieser Nebenwirkung steigt mit zunehmender Dosis (siehe Abschnitt 4.9). Zentral dämpfende Arzneimittel können sie verstärken (siehe Abschnitt 4.5).

Chronische Lungenerkrankungen

Durogesic SMAT kann bei Patienten mit chronisch obstruktiver oder anderen Lungenerkrankungen häufiger schwere Nebenwirkungen hervorrufen. Bei solchen Patienten

können Opiode den Atemantrieb reduzieren und den Atemwegswiderstand erhöhen.

Abhängigkeit und Missbrauchspotenzial

Bei wiederholter Anwendung/Gabe von Opioiden können sich Toleranz, physische und psychische Abhängigkeit entwickeln (siehe Abschnitt 4.8). Eine iatrogene Abhängigkeit durch die Verabreichung von Opioiden ist jedoch selten.

Fentanyl kann in einer ähnlichen Art und Weise missbraucht werden wie andere Opioid-Agonisten. Missbrauch oder vorsätzlich falsche Anwendung von Durogesic SMAT könnte zu einer Überdosierung und/oder zum Tode führen. Patienten mit einer Vorgeschichte von Drogenabhängigkeit/Alkoholmissbrauch sind stärker gefährdet, eine Abhängigkeit und einen Missbrauch bei einer Opioid-Therapie zu entwickeln. Patienten mit erhöhtem Risiko zum Missbrauch von Opioiden können dennoch mit Opioid-Formulierungen mit modifizierter Wirkstofffreisetzung behandelt werden. Jedoch ist es bei diesen Patienten erforderlich, auf Zeichen von falschem Gebrauch, Missbrauch oder Sucht zu achten.

Erhöhter intrakranialer Druck

Durogesic SMAT sollte bei Patienten, die besonders anfällig für intrakranielle Effekte der CO₂-Retention sind wie diejenigen mit Anzeichen von erhöhtem intrakraniellen Druck, Bewusstseinsstörungen oder Koma, sowie bei Patienten mit Hirntumoren mit Vorsicht angewendet werden.

Herzerkrankungen

Fentanyl kann eine Bradykardie hervorrufen und sollte daher bei Patienten mit Bradyarrhythmien mit Vorsicht angewendet werden.

Opiode können eine Hypotonie auslösen, besonders bei Patienten mit einer akuten Hypovolämie. Die zugrundeliegende symptomatische Hypotonie und/oder Hypovolämie sollte vor Beginn einer Behandlung mit einem transdermalen Fentanylpflaster behandelt werden.

Leberfunktionsstörungen

Da Fentanyl in der Leber zu inaktiven Metaboliten metabolisiert wird, können Leberfunktionsstörungen seine Ausscheidung verzögern. Wenn Patienten mit Leberfunktionsstörungen Durogesic SMAT erhalten, sollten diese sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität beobachtet und die Dosis wenn nötig vermindert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörungen

Weniger als 10 % des Fentanyls wird unverändert über die Niere ausgeschieden und im Gegensatz zum Morphin werden keine bekannten aktiven Metaboliten über die Nieren ausgeschieden. Wenn Patienten mit Nierenfunktionsstörungen Durogesic SMAT erhalten, sollten sie sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität beobachtet und die Dosis wenn nötig vermindert werden.

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 Pa-

tienten auf Nebenwirkungen beobachtet und die Dosis von Durogesic SMAT ggf. angepasst werden. Es besteht die Möglichkeit einer temperaturabhängigen erhöhten Fentanyl-Freisetzung aus dem Pflaster mit dem Risiko einer Überdosierung und letalem Ausgang. Eine bei gesunden Erwachsenen durchgeführte klinische pharmakologische Studie zeigte, dass die Anwendung von Hitze über dem Durogesic SMAT-Pflaster die mittleren AUC-Werte bis 120 % und die mittleren C_{max}-Werte bis 61 % erhöhte. Alle Patienten sind darauf hinzuweisen, dass die Stelle, an der das Pflaster angebracht wurde, keinen Wärmequellen ausgesetzt werden darf. Dazu gehören u.a. Heizkissen und -decken, geheizte Wasserbetten, Wärme- oder Bräunungsstrahler, intensive Sonnenbäder, Wärmflaschen, Sauna und ausgedehnte heiße (Whirlpool-) Bäder.

Serotonin-Syndrom

Vorsicht ist geboten, wenn Durogesic SMAT zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, die die serotonergen Neurotransmittersysteme beeinflussen.

Die Entstehung eines potentiell lebensbedrohlichen Serotonin-Syndroms kann mit der gleichzeitigen Anwendung von serotonergen Arzneimitteln, wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) sowie mit Arzneimitteln, welche den Metabolismus von Serotonin beeinträchtigen (einschließlich Monoaminoxidasehemmern (MAOI)), auftreten. Dies kann im Rahmen 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, Koordinationsstörung, Rigidität) und/oder gastrointestinale Symptome (z. B. Nausea, Erbrechen, Diarrhö) beinhalten.

Falls ein Serotonin-Syndrom vermutet wird, sollte die Behandlung mit Durogesic SMAT abgebrochen werden.

Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Durogesic SMAT und Cytochrom-P450-(CYP) 3A4-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol, Voriconazol, Troleanomycin, Clarithromycin, Nelfinavir, Nefazodon, Verapamil, Diltiazem und Amiodaron) kann zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Fentanyl mit Verstärkung oder Verlängerung der therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen führen. Hierdurch kann eine schwere Atemdepression verursacht werden, die eine spezielle Patientenbetreuung und -überwachung erfordert. Daher wird die gleichzeitige Anwendung transdermalen Fentanyl-Pflaster und CYP3A4-Inhibitoren nicht empfohlen, es sei denn, der Patient wird engmaschig überwacht. Patienten, insbesondere diejenigen, die Durogesic SMAT und CYP3A4-Inhibitoren erhalten, sollten auf Anzeichen einer Atemdepression überwacht, und es sollten ggf. Dosisanpassungen vorgenommen werden.

Versehentliche Exposition durch Pflasterübertragung

Die versehentliche Übertragung eines Fentanylpflasters auf die Haut einer anderen Person (speziell eines Kindes), während der gemeinsamen Nutzung eines Bettes oder engen körperlichen Kontakts mit einem Pflasterträger, kann zu einer Opioidüberdosis für die andere Person führen, die normalerweise kein Fentanylpflaster trägt. Patienten sollten angewiesen werden, dass ein versehentlich übertragene Pflaster sofort von der Haut der anderen Person entfernt werden muss, die normalerweise kein Fentanylpflaster trägt (siehe Abschnitt 4.9).

Durchbruchschmerzen

Studien haben gezeigt, dass fast alle Patienten, trotz Behandlung mit einem Fentanyl-Pflaster, zusätzlich mit einem starken, schnell freisetzenen Arzneimittel behandelt werden müssen, um Durchbruchschmerzen zu stillen.

Pädiatrische Patienten

Durogesic SMAT sollte bei **opioïd-naiven pädiatrischen Patienten** nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Es besteht die Möglichkeit für eine schwere oder lebensbedrohende Hypoventilation, unabhängig von der Dosierung des transdermalen Durogesic SMAT-Pflasters.

Durogesic SMAT wurde bei Kindern unter 2 Jahren nicht untersucht. Durogesic SMAT sollte nur bei opioïd-toleranten Kindern von 2 Jahren oder älter angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Durogesic SMAT sollte bei Kindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden.

Um ein versehentliches Verschlucken des Pflasters durch Kinder zu verhindern, ist Vorsicht bei der Auswahl der Applikationsstelle von Durogesic SMAT geboten (siehe Abschnitt 4.2). Das Haften des Pflasters sollte engmaschig überprüft werden.

Ältere Patienten

Daten aus Studien mit intravenösem Fentanyl lassen darauf schließen, dass die renale Clearance älterer Patienten möglicherweise vermindert, die Halbwertszeit verlängert ist und sie empfindlicher auf die Substanz reagieren als jüngere Patienten. Wenn ältere Patienten Durogesic SMAT erhalten, sollten diese sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität beobachtet und die Dosis wenn nötig vermindert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Gastrointestinaltrakt

Opiode erhöhen den Tonus und vermindern die propulsive Peristaltik der glatten Muskulatur des Gastrointestinaltrakts. Die daraus resultierende verlängerte gastrointestinale Passagezeit kann für den Obstipationseffekt von Fentanyl verantwortlich sein. Die Patienten sollen angewiesen werden, Maßnahmen zur Verhinderung der Obstipation zu ergreifen und die prophylaktische Anwendung von Laxativen kann in einigen Situationen in Betracht gezogen werden. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit chronischer Obstipation angebracht. Wenn ein paralytischer Ileus vorliegt oder vermutet wird, muss die Anwendung von Durogesic SMAT beendet werden.

Patienten mit Myasthenia gravis

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

Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

Die Anwendung von Durogesic SMAT Pflastern kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Durogesic SMAT Pflastern als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

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, Tranquilizern, sedierenden Antihistaminika und Alkohol kann die sedierende Wirkung verstärkt werden. Das Auftreten einer Hypoventilation, Hypotonie 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.

CYP3A4-Inhibitoren

Fentanyl, eine Substanz mit hoher Clearance, wird schnell und extensiv hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert.

Die gleichzeitige Anwendung von transdermalen Fentanyl und CYP3A4-Inhibitoren kann zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Fentanyl mit Verstärkung oder Verlängerung der therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen führen. Hierdurch kann eine schwere Atemdepression verursacht werden, die eine spezielle Patientenbetreuung und -überwachung erfordert. Die gleichzeitige Anwendung transdermalen Fentanyl-Pflaster und CYP3A4-Inhibitoren wird nicht empfohlen, es sei denn, der Patient wird engmaschig überwacht (siehe Abschnitt 4.4).

CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin) kann zu einem Abfall der Plasmaspiegelkonzentrationen von Fentanyl und zu einer Verminderung der therapeutischen Wirkung führen. Dies kann eine Dosisanpassung des transdermalen Fentanyls notwendig machen. Nach dem Absetzen einer Behandlung mit einem CYP3A4-Induktor, nimmt die Wirkung des Induktors allmählich ab. Dies 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 Situation ist eine spezielle Patientenüberwachung und Dosisanpassung erforderlich.

Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer)

Die Anwendung von Durogesic SMAT bei Patienten, die gleichzeitig MAO-Hemmer einnehmen, wird nicht empfohlen. Über schwere und unvorhersagbare Interaktionen mit MAO-Hemmern, einschließlich einer Potenzierung der Opioidwirkungen oder der serotonergen Effekte wurde berichtet. Daher sollte Durogesic SMAT nicht innerhalb von 14 Tagen nach Beendigung einer Behandlung mit MAO-Hemmern angewendet werden.

Serotonerge Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Fentanyl mit einem serotonergen Wirkstoff, wie z. B. einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), einem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) oder einem Monoaminoxidasehemmer (MAOH) kann das Risiko eines Serotonin-Syndroms, eines potentiell lebensbedrohenden Zustands, erhöhen.

Gemischte Agonisten/Antagonisten

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Fentanyl bei Schwangeren liegen keine ausreichenden Daten vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Fentanyl passiert die Plazentaschranke. Es wurde über Entzugserscheinungen beim Neugeborenen berichtet, wenn transdermales Fentanyl während der Schwangerschaft längerfristig angewandt wurde. Durogesic SMAT soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist unbedingt erforderlich.

Die Anwendung während der Geburt (inklusive Kaiserschnitt) wird nicht empfohlen, weil Durogesic SMAT nicht zur Behandlung von akuten oder postoperativen Schmerzen angewendet werden darf (siehe Abschnitt 4.3). Weil Fentanyl die Plazenta passiert, könnte darüber hinaus die Anwendung von Durogesic SMAT während der Geburt in einer Depression des Atemzentrums beim Neugeborenen resultieren.

Stillzeit

Fentanyl geht in die Muttermilch über und kann Sedierung und/oder Atemdepression beim Säugling hervorrufen. Daher soll während der Behandlung und nach dem Entfernen von Durogesic SMAT mindestens 72 Stunden nicht gestillt werden.

Fertilität

In Tierstudien wurde bei hohen Dosierungen eine Beeinträchtigung der Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Durogesic SMAT kann einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. 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 Sicherheit von Durogesic SMAT wurde bei 1854 erwachsenen und pädiatrischen Studienteilnehmern in 11 klinischen Studien (doppelblind Durogesic SMAT [Placebo oder aktive Kontrolle] und/oder offen Durogesic SMAT [keine Kontrolle oder aktive Kontrolle]) für die Behandlung chronischer tumorbedingter und nicht-tumorbedingter Schmerzen untersucht. Die Studienteilnehmer erhielten mindestens eine Dosis Durogesic SMAT und lieferten Sicherheitsdaten.

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Auf Grundlage der gepoolten Sicherheitsdaten aus den klinischen Studien waren die am häufigsten (d.h. $\geq 10\%$ Inzidenz) berichteten Nebenwirkungen (mit einer Inzidenz in %): Übelkeit (35,7 %), Erbrechen (23,2 %), Obstipation (23,1 %), Somnolenz (15,0 %), Schwindel (13,1 %) und Kopfschmerz (11,8 %).

Die schwerste Nebenwirkung von Fentanyl ist eine Atemdepression.

b) Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien mit Durogesic SMAT berichteten Nebenwirkungen, einschließlich der oben angeführten Nebenwirkungen und der Erfahrung nach Markteinführung sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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: (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle 4 auf Seite 6

c) Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

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

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 4.2).

Sehr selten wurde berichtet, dass es durch längerfristige Anwendung von Durogesic SMAT während der Schwangerschaft zu Entzugserscheinungen beim Neugeborenen gekommen ist (siehe Abschnitt 4.6)

d) Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen entsprach das Nebenwirkungsprofil dem der Erwachsenen. Neben den bei der Opioidbehandlung von schwer kranken Kindern üblicherweise zu erwartenden Nebenwirkungen wurden keine weiteren Risiken bei bestimmungsgemäßem Gebrauch von Durogesic SMAT bei Kindern ab einem Alter von 2 Jahren bekannt. Sehr häufig wurde in den pädiatrischen Studien über Fieber, Kopfschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Diarrhö und Pruritus berichtet.

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: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen:

Eine Überdosierung von Fentanyl zeigt sich in einer Verstärkung seiner pharmakologischen Effekte, wovon eine Atemdepression die schwerste ist.

Behandlung:

Bei einer Atemdepression wird Durogesic SMAT unverzüglich entfernt und der Patient durch Ansprache oder körperliche Stimulierung zum Atmen angehalten. Danach kann ein spezifischer Antagonist wie Naloxon verabreicht werden, wobei die Atemdepression länger anhalten kann als die Wirkung des Antagonisten. Das Intervall zwischen den intravenösen Gaben des Antagonisten sollte vorsichtig gewählt werden, da es nach Entfernung des Pflasters zu einer Re-Narkotisierung kommen kann. Eine wiederholte intravenöse Gabe oder eine kontinuierliche Naloxon-Infusion kann erforderlich werden. Nach Antagonisierung kann es zu plötzlich einsetzenden Schmerzen und Katecholaminfreisetzung kommen.

Bei einer Verschlechterung der klinischen Situation sollten die Atemwege offen gehalten und u. U. intubiert werden. Die Atmung sollte unterstützt und kontrolliert sowie ggf. Sauerstoff gegeben werden. Auf normale Körpertemperatur und angemessene Flüssigkeitsaufnahme ist zu achten.

Ursache einer schweren oder andauernden Hypotension kann eine Hypovolämie sein. Sie wird mit bedarfsorientierter parenteraler Volumengabe behandelt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, Opiode, Phenylpiperidin-Derivate
 ATC-Code: N02AB03

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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. Der bestehende Konzentrationsgradient zwischen der Matrix und der niedrigeren Konzentration in der Haut bewirkt die Wirkstofffreisetzung. 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. Am Ende der zweiten 72-Stunden-Applikation ist eine Steady-state-Serumkonzentration erreicht und wird bei nachfolgendem Gebrauch von Pflastern derselben Größe aufrechterhalten.

Ein pharmakokinetisches Modell weist darauf hin, dass Fentanyl-Serumkonzentrationen bis 14 % ansteigen können (Bereich 0–26 %), wenn ein neues Pflaster nach 24 Stunden anstatt der empfohlenen 72-Stunden-Applikation angebracht wird.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Fentanyl beträgt ca. 84 %.

Metabolisierung

Fentanyl ist ein Arzneimittel mit hoher Clearance und wird schnell und extensiv hauptsächlich über Cytochrom-P450-3A4 in der Leber metabolisiert. Der Hauptmetabolit Norfentanyl ist inaktiv. Die Haut scheint transdermal freigesetztes Fentanyl nicht zu metabolisieren. Dies wurde in einem humanen Keratinozyten Zell-Assay und in klinischen Studien festgestellt, in denen 92 % der vom Pflaster abgegebenen Dosis als unverändertes Fentanyl im systemischen Blutkreislauf nachgewiesen wurde.

Elimination

Nach Entfernen von Durogesic SMAT fallen nach einer 24-Stunden-Applikation die Se-

Tabelle 4: Nebenwirkungen von Durogesic SMAT aus klinischen Studien und Erfahrung nach Markteinführung

Systemorganklasse	Nebenwirkungen					
	Häufigkeit					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit				anaphylaktischer Schock, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitlosigkeit				
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit, Depression, Angstgefühl, Verwirrheitszustand, Halluzinationen	Agitiertheit, Desorientiertheit, Euphorie			
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen ¹	Tremor, Parästhesie	Hypästhesie, Krampfanfälle (einschließlich klonischer und Grand-mal-Anfälle), Amnesie, Sprachstörungen, verminderter Bewusstseinsgrad, Bewusstlosigkeit			
Augenerkrankungen		Konjunktivitis	verschwommenes Sehen	Miosis		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Drehschwindel				
Herzerkrankungen		Palpitationen, Tachykardie	Bradykardie, Zyanose	Arrhythmien		
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	Hypotonie	Vasodilatation		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe	Atemdepression, Atemnot	Apnoe, Hypoventilation		Bradypnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit ¹ , Erbrechen ¹ , Obstipation ¹	Diarrhö ¹ , Mundtrockenheit, abdominale Schmerzen, Oberbauchschmerzen, Dyspepsie	Ileus	Subileus	schmerzhafte Flatulenz	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Schwitzen, Pruritus ¹ , Hautausschlag, Erythem	Ekzem, allergische Dermatitis, Hauterkrankung, Dermatitis, Kontaktdermatitis			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelkrämpfe	Muskelzucken			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnverhalt			Oligurie, Zystalgie	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			erektile Dysfunktion, sexuelle Dysfunktion			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fatigue, periphere Ödeme, Asthenie, Unpässlichkeit (Malaise), Kältegefühl	Reaktion an der Applikationsstelle, grippeähnliche Erkrankung, Gefühl von Körpertemperschwankungen, Überempfindlichkeit an der Applikationsstelle, Entzugserscheinungen ² , Pyrexie	Dermatitis an der Applikationsstelle, Ekzem an der Applikationsstelle		

¹ siehe Abschnitt 4.8 d)² siehe Abschnitt 4.8 c)

rum-Fentanylkonzentrationen langsam ab mit einer Halbwertszeit von ca. 17 Stunden (Bereich 13–22) bei Erwachsenen bzw. 22–25 Stunden bei Kindern. In einer anderen Untersuchung liegt die mittlere Halbwertszeit nach einer 72-Stunden-Applikation zwischen 20 und 27 Stunden. Die kontinuierliche Absorption von Fentanyl aus dem Hautdepot führt zu einer langsameren Elimination aus dem Körper als nach intravenöser Infusion, bei der die Halbwertszeit ungefähr 7 Stunden (Bereich 3–12) beträgt. Innerhalb von 72 Stunden nach intravenöser Gabe von Fentanyl wird ungefähr 75 % der Fentanyl-Dosis 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.

Besondere Patientengruppen:

Ältere Patienten

Daten von Untersuchungen mit intravenösem Fentanyl deuten darauf hin, dass ältere Patienten eine verminderte Clearance, eine verlängerte Halbwertszeit haben können und sie empfindlicher auf die Substanz als jüngere Patienten reagieren können. In einer Studie bei gesunden älteren Probanden mit Durogesic SMAT waren die pharmakokinetischen Daten zu Fentanyl im Vergleich zu denen gesunder jüngerer Probanden nicht signifikant unterschiedlich, obwohl die Serumspitzenkonzentrationen tendenziell niedriger lagen und die Werte für die mittlere Halbwertszeit auf ungefähr 34 Stunden verlängert waren. Ältere Patienten sollten sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität beobachtet und die Dosis wenn nötig vermindert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Durogesic SMAT wurde bei 289 pädiatrischen Studienteilnehmern (< 18 Jahre) in 3 klinischen Studien für die Behandlung chronischer oder andauernder tumorbedingter und nicht-tumorbedingter Schmerzen untersucht. Die Studienteilnehmer erhielten mindestens eine Dosis Durogesic SMAT und lieferten Sicherheitsdaten. Obwohl die Einschlusskriterien für pädiatrische Studien einen Einschluss auf Teilnehmer begrenzen, die mindestens 2 Jahre alt sind, erhielten 2 Teilnehmer dieser Studien ihre erste Dosis Durogesic SMAT mit 23 Monaten.

Durogesic SMAT wurde bei Kindern unter 2 Jahren nicht untersucht. In Untersuchungen bei älteren Kindern konnte nach Anpassung hinsichtlich des Körpergewichts gezeigt werden, dass die Clearance bei pädiatrischen Patienten um ca. 20 % höher lag als bei Erwachsenen. Diese Ergebnisse wurden bei den Dosierungsempfehlungen für pädiatrische Patienten berücksichtigt. Durogesic SMAT sollte ausschließlich opioidtoleranten Kindern ab 2 Jahren oder älter verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Leberfunktionsstörung

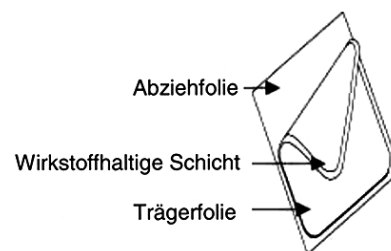
In einer Untersuchung bei Patienten mit Leberzirrhose wurde die Pharmakokinetik nach einmaliger Applikation von 50 µg/h beurteilt. Obwohl t_{max} und $t_{1/2}$ nicht verändert waren, erhöhten sich die mittlere Plas-

ma C_{max} und die AUC-Werte um ungefähr 35 % und entsprechend 73 % bei diesen Patienten. Patienten mit Leberfunktionsstörungen sollten sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität beobachtet und die Dosis wenn nötig vermindert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung

Daten, die mit intravenös verabreichtem Fentanyl bei Patienten, die sich einer Nierentransplantation unterzogen, erhoben wurden, lassen darauf schließen, dass die Clearance von Fentanyl in dieser Patientengruppe reduziert sein könnte. Wenn Patienten mit Nierenfunktionsstörungen Durogesic SMAT erhalten, sollten sie sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität überwacht und die Dosis wenn nötig vermindert werden (siehe Abschnitt 4.4).

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 fünf Systeme von 5,25, 10,5, 21, 31,5 und 42 cm² werden etwa 12, 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

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

In einer Studie an Ratten zeigten sich keine Einflüsse auf die männliche Fertilität. In einer

weiteren Studie zur Fertilität und frühembryonalen Entwicklung bei Ratten wurde bei hohen Dosierungen (300 µg/kg/Tag, s.c.) ein durch die männlichen Tiere vermittelter Effekt beobachtet, der vermutlich mit den sedierenden Wirkungen von Fentanyl in den tierversimentellen Untersuchungen zusammenhängt. 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. In einer Studie zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität an Ratten, die maternal toxische Dosen Fentanyl erhielten, wurde eine Verzögerung der körperlichen Entwicklung, der sensorischen Funktionen, der Reflexe und des Verhaltens der Nachkommen beobachtet. Diese Effekte könnten auf ein verändertes Brutpflegeverhalten der Mutter oder aber auf einen direkten Effekt von Fentanyl auf die Nachkommen zurückzuführen sein.

In einer 2-jährigen Untersuchung bei Ratten zur Karzinogenität, war Fentanyl bei subkutanen Dosen bis zu 33 µg/kg/Tag bei männlichen Tieren oder 100 µg/kg/Tag bei weiblichen Tieren nicht mit einer erhöhten Inzidenz von Tumoren assoziiert (das 0,16- und 0,39-fache der humanen täglichen Belastung, die durch das 100 µg/h Pflaster erreicht wird basierend auf einem AUC_{0–24h} Vergleich).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Polyacrylat-Adhäsivschicht
Polyethylenterephthalat/Ethylvinylacetatfolie orange (12 µg/h) bzw. rote (25 µg/h) bzw. grüne (50 µg/h) bzw. blaue (75 µg/h) bzw. graue (100 µg/h) Drucktinte
Polyethylenterephthalatfolie, silikonisiert

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

Im ungeöffneten Originalbeutel aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jedes Durogesic SMAT Pflaster ist in einem hitzeversiegelten Beutel verpackt.

Durogesic® SMAT

12 µg/h, - 25 µg/h, - 50 µg/h, - 75 µg/h, - 100 µg/h, transdermales Pflaster



Durogesic SMAT 12 µg/h, 25 µg/h; 50 µg/h;
75 µg/h; 100 µg/h kann jeweils verordnet
werden als:

Packung mit 5 transdermalen Pflastern
Packung mit 10 transdermalen Pflastern
Packung mit 20 transdermalen Pflastern

Durogesic SMAT 12 µg/h:

5 transdermale Pflaster
10 transdermale Pflaster
20 transdermale Pflaster
2,1 mg* pro transdermales Pflaster

Durogesic SMAT 25 µg/h:

5 transdermale Pflaster
10 transdermale Pflaster
20 transdermale Pflaster
4,2 mg* pro transdermales Pflaster

Durogesic SMAT 50 µg/h:

5 transdermale Pflaster
10 transdermale Pflaster
20 transdermale Pflaster
8,4 mg* pro transdermales Pflaster

Durogesic SMAT 75 µg/h:

5 transdermale Pflaster
10 transdermale Pflaster
20 transdermale Pflaster
12,6 mg* pro transdermales Pflaster

Durogesic SMAT 100 µg/h:

5 transdermale Pflaster
10 transdermale Pflaster
20 transdermale Pflaster
16,8 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

Hinweis für die Entsorgung:

Verwendete Pflaster sollten mit den Klebeflächen aneinandergeklebt werden und dann sicher entsorgt werden. Nicht verwendete Pflaster sollten in der Apotheke abgegeben 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

JANSSEN-CILAG GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
41470 Neuss
Telefon: (02137) 955-955
Internet: www.janssen-cilag.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Durogesic SMAT 12 µg/h: 60415.00.00
Durogesic SMAT 25 µg/h: 18411.00.00
Durogesic SMAT 50 µg/h: 18411.01.00

Durogesic SMAT 75 µg/h: 18411.02.00
Durogesic SMAT 100 µg/h: 18411.03.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Durogesic SMAT 12 µg/h:

27.09.2004/14.12.2011

Durogesic SMAT 25, 50, 75 und 100 µg/h:

31.01.1995/15.04.2008

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2015

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.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt