

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Submena 100 Mikrogramm-Sublingualtabletten
Submena 200 Mikrogramm-Sublingualtabletten
Submena 400 Mikrogramm-Sublingualtabletten
Submena 600 Mikrogramm-Sublingualtabletten
Submena 800 Mikrogramm-Sublingualtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Sublingualtablette enthält:

157 Mikrogramm Fentanylcitrat, äquivalent zu 100 Mikrogramm Fentanyl.
314 Mikrogramm Fentanylcitrat, äquivalent zu 200 Mikrogramm Fentanyl.
628 Mikrogramm Fentanylcitrat, äquivalent zu 400 Mikrogramm Fentanyl.
943 Mikrogramm Fentanylcitrat, äquivalent zu 600 Mikrogramm Fentanyl.
1.257 Mikrogramm Fentanylcitrat, äquivalent zu 800 Mikrogramm Fentanyl.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Sublingualtablette

Submena 100 Mikrogramm-Sublingualtablette ist eine 6 mm große, weiße, runde Tablette.

Submena 200 Mikrogramm-Sublingualtablette ist eine 7 x 5 mm große, weiße, ovale Tablette.

Submena 400 Mikrogramm-Sublingualtablette ist eine 9 x 7 mm große, weiße, rautenförmige Tablette.

Submena 600 Mikrogramm-Sublingualtablette ist eine 9 x 6 mm große, weiße, „D-förmige“ Tablette.

Submena 800 Mikrogramm-Sublingualtablette ist eine 10 x 6 mm große, weiße, kapselförmige Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von Durchbruchschmerzen bei erwachsenen Krebspatienten, die bereits eine Opioid-Basistherapie gegen chronische Tumorschmerzen erhalten.

Bei Durchbruchschmerzen handelt es sich um eine vorübergehende Verstärkung der Schmerzen, die trotz anderweitig kontrollierter Dauerschmerzen auftritt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Submena ist nur bei Patienten anzuwenden, die als tolerant gegenüber ihrer Opioidtherapie wegen anhaltender Tumorschmerzen gelten. Patienten können als Opioid-tolerant betrachtet werden, wenn sie mindestens 60 mg orales Morphin täglich, mindestens 25 Mikrogramm

transdermales Fentanyl pro Stunde, mindestens 30 mg Oxycodon täglich, mindestens 8 mg orales Hydromorphon täglich oder eine äquianalgetische Dosis eines anderen Opioids für mindestens eine Woche anwenden.

Art der Anwendung

Submena-Sublingualtabletten sind an der tiefsten Stelle direkt unter die Zunge zu legen. Submena-Sublingualtabletten dürfen nicht geschluckt werden. Die Tablette muss sich vollständig unter der Zunge auflösen, ohne gekaut oder gelutscht zu werden. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, nichts zu essen oder zu trinken, bevor sich die Sublingualtablette vollständig aufgelöst hat.

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

Dosistitration

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

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

Die Patienten sind sorgfältig zu überwachen, bis eine optimale Dosis erreicht ist.

Die Umstellung von anderen Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Fentanyl auf Submena darf aufgrund der unterschiedlichen Resorptionsprofile nicht im Verhältnis 1:1 erfolgen. Bei einem Wechsel von einem anderen Fentanyl-haltigen Arzneimittel muss eine neue Dosistitration mit Submena durchgeführt werden.

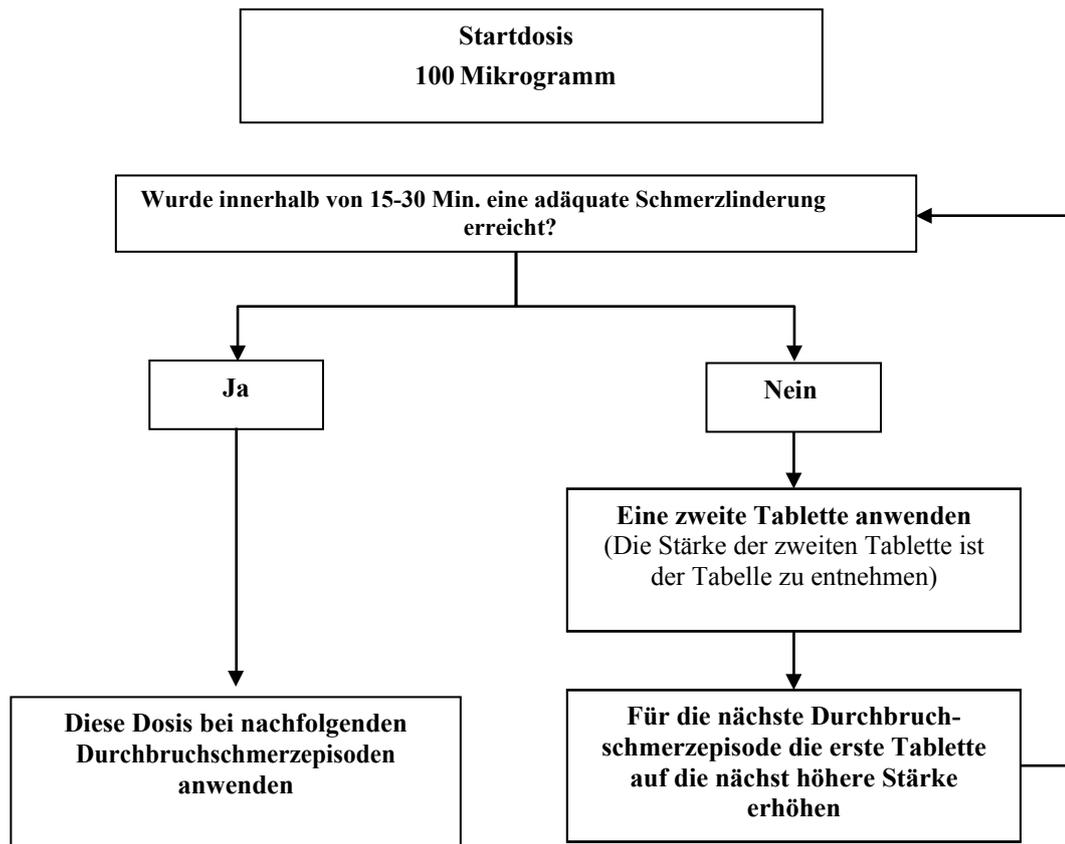
Zur Titration wird das nachfolgende Dosierungsschema empfohlen. Allerdings muss der Arzt bei allen Patienten die klinische Situation, das Alter und vorhandene Begleiterkrankungen berücksichtigen.

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

Eine weitere Erhöhung der Dosis erfolgt schrittweise, bis eine adäquate Analgesie bei tolerierbaren Nebenwirkungen erreicht wird. Die Dosisstärke der zusätzlichen (zweiten) Sublingualtablette ist bei Dosen ab 400 Mikrogramm von 100 auf 200 Mikrogramm zu erhöhen. Dieses Schema wird in der nachfolgenden Tabelle dargestellt. Bei jeder einzelnen Episode von Durchbruchschmerzen sind während dieser Titrationsphase nicht mehr als zwei (2) Dosen anzuwenden.

SUBMENA TITRATIONSABLAUF





Stärke erste Dosis	Stärke Folgedosis (wenn nach 15-30 Minuten keine ausreichende Schmerzlinderung erreicht wurde)
100 µg	100 µg
200 µg	100 µg
300 µg (100 µg + 200 µg)	100 µg
400 µg	200 µg
600 µg	200 µg
800 µg	-

Falls mit einer höheren Dosisstärke eine ausreichende Analgesie erreicht wird, aber die auftretenden Nebenwirkungen nicht akzeptabel sind, kann eine dazwischenliegende Dosisstärke angewendet werden (gegebenenfalls mittels Anwendung der 100 Mikrogramm-Sublingualtabletten).

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

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dosen von mehr als 800 Mikrogramm wurden in klinischen Studien an Patienten nicht untersucht.

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

Während der Titrationsphase müssen zwischen den einzelnen Submena-Anwendungen zur Behandlung einer Durchbruchschmerzepisode mindestens 2 Stunden liegen.

Erhaltungstherapie

Sobald eine geeignete Dosis gefunden wurde, die auch aus mehr als einer Tablette bestehen kann, müssen die Patienten diese Dosis beibehalten, und die Anwendung ist auf eine Höchstmenge von vier Dosen Submena pro Tag zu beschränken.

Während der Erhaltungsphase müssen zwischen den einzelnen Submena-Anwendungen zur Behandlung einer Durchbruchschmerzepisode mindestens 2 Stunden liegen.

Erneute Dosisanpassung

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

Wenn im Verlauf von mehr als vier aufeinander folgenden Tagen mehr als vier Durchbruchschmerzepisoden pro Tag auftreten, ist die Dosis des zur Behandlung der chronischen Schmerzen angewendeten langwirksamen Opioids zu überprüfen. Wird das langwirksame Opioid oder dessen Dosierung verändert, ist gegebenenfalls auch die angewendete Submena-Dosis zu überprüfen und erneut zu titrieren, um sicherzustellen, dass der Patient die optimale Dosis anwendet.

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

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

Behandlungsdauer und -ziele

Vor Beginn der Behandlung mit Submena soll in Übereinstimmung mit den Leitlinien für die Schmerzbehandlung mit dem Patienten eine Behandlungsstrategie vereinbart werden, die die Behandlungsdauer und die Behandlungsziele sowie einen Plan zur Beendigung der Behandlung umfasst. Während der Behandlung soll es einen häufigen Kontakt zwischen dem Arzt und dem Patienten geben, um die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung zu beurteilen, ein Absetzen des Arzneimittels in Erwägung zu ziehen und gegebenenfalls die Dosierungen anzupassen. Bei unzureichender Schmerzkontrolle ist die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Gewöhnung (Toleranz) und eines Fortschreitens der Grunderkrankung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4). Submena soll nicht länger als notwendig angewendet werden.

Absetzen der Therapie

Submena ist unverzüglich abzusetzen, wenn beim Patienten keine Durchbruchschmerzepisoden mehr auftreten. Die Behandlung gegen die anhaltenden Hintergrundschmerzen ist gemäß ärztlicher Verordnung beizubehalten.

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

Kinder und Jugendliche

Submena wird bei Patienten unter 18 Jahren aufgrund fehlender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Die Dosistitration muss bei älteren Patienten mit besonderer Sorgfalt erfolgen, und die Patienten sind insbesondere auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität hin zu beobachten (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion

Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sind während der Submenatitrationsphase sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität hin zu beobachten (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten ohne Opioid-Erhaltungstherapie, da ein erhöhtes Risiko für eine Atemdepression besteht
- Schwere Atemdepression oder schwere obstruktive Lungenerkrankungen
- Behandlung akuter Schmerzen, die keine Durchbruchschmerzen darstellen
- Patienten, die mit Natriumoxybat-hältigen Arzneimitteln behandelt werden

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aufgrund der Risiken, einschließlich tödlicher Verläufe, im Zusammenhang mit unbeabsichtigter Exposition, Falschanwendung und Missbrauch, müssen Patienten und ihre Betreuungspersonen angewiesen werden, Submena an einem sicheren und geschützten Ort aufzubewahren, der für Dritte unzugänglich ist.

Patienten und ihre Betreuungspersonen müssen darauf hingewiesen werden, dass Submena einen Wirkstoff in einer Dosierung enthält, der für Kinder tödlich sein kann, und dass die Tabletten daher unbedingt für Kinder unzugänglich aufbewahrt werden müssen.

Aufgrund der möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen, die unter einer Opioid-Therapie wie z.B. mit Submena auftreten können, ist Patienten und Betreuungspersonen die Wichtigkeit einer korrekten Anwendung von Submena vollständig bewusst zu machen. Außerdem sind sie über die zu ergreifenden Maßnahmen beim Auftreten von Anzeichen einer Überdosierung in Kenntnis zu setzen.

Es ist wichtig, dass die Basistherapie mit Opioiden zur Behandlung der Dauerschmerzen stabil eingestellt ist, bevor mit der Therapie mit Submena begonnen wird.

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Submena kann es zu Toleranzentwicklung sowie physischer und/oder psychischer Abhängigkeit kommen.

Die wiederholte Anwendung von Submena kann zu einer Opioidgebrauchsstörung (Opioid Use Disorder, OUD) führen. Eine höhere Dosis und eine längere Behandlung mit Opioiden können das Risiko, eine OUD zu entwickeln, erhöhen. Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Submena kann Überdosierung und/oder Tod zur Folge haben. Das Risiko für die Entwicklung einer Opioidgebrauchsstörung ist 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 erhöht.

Vor Beginn einer Behandlung mit Submena und während der Behandlung sollen mit dem Patienten Behandlungsziele und ein Plan zur Beendigung der Behandlung vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung soll der Patient außerdem über die

Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufgeklärt werden. Die Patienten sind anzuweisen, sich an ihren Arzt zu wenden, wenn diese Anzeichen auftreten.

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

Atemdepression

Wie bei allen Opioiden besteht auch bei der Anwendung von Submenä das Risiko einer klinisch signifikanten Atemdepression. Während der Dosistitration mit Submenä muss bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder anderen Erkrankungen, die mit einer Anfälligkeit für Atemdepression einhergehen (wie z.B. Myasthenia gravis) wegen des Risikos einer zusätzlichen Atemdepression mit der Gefahr eines Atemstillstands mit besonderer Sorgfalt vorgegangen werden.

Erhöhter intrakranieller Druck

Submenä ist bei Patienten, die besonders anfällig für die intrakraniellen Wirkungen einer Hyperkapnie sind, wie beispielsweise Patienten mit Hinweisen auf einen erhöhten intrakraniellen Druck, Bewusstseinsstörungen, Koma oder Gehirntumoren, nur mit äußerster Vorsicht anzuwenden. Bei Patienten mit Kopfverletzungen kann der klinische Verlauf durch den Einsatz von Opioiden verschleiert werden. In derartigen Fällen sind Opioide nur anzuwenden, wenn dies unbedingt erforderlich ist.

Hyperalgesie

Wie bei anderen Opioiden ist im Falle einer unzureichenden Schmerzkontrolle als Reaktion auf eine Erhöhung der Fentanylidosis die Möglichkeit einer opioidinduzierten Hyperalgesie in Betracht zu ziehen. Eine Verminderung der Fentanylidosis, ein Abbruch der Fentanylbehandlung oder eine Überprüfung der Behandlung können angezeigt sein.

Herzerkrankung

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

Ältere, kachektische und geschwächte Patienten

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

Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion

Submenä ist bei Patienten mit gestörter Leber- oder Nierenfunktion vor allem in der Titrationsphase mit Vorsicht anzuwenden. Die Anwendung von Submenä bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion kann die Bioverfügbarkeit von Fentanyl erhöhen und dessen systemische Clearance verringern, was zu einer Akkumulation und damit zu verstärkten und verlängerten Opioid-Wirkungen führen kann.

Hypovolämie und Hypotonie

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

Patienten mit Wunden im Mund oder Mucositis

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

Beendigung der Submena-Therapie

Bei Beendigung der Therapie mit Submena sind keine merklichen Auswirkungen zu erwarten. Mögliche Symptome beim Absetzen sind Angstzustände, Tremor, Schwitzen, Blässe, Übelkeit und Erbrechen.

Serotonin-Syndrom

Vorsicht ist geboten, wenn Submena gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die das serotonerge Neurotransmittersystem beeinflussen.

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

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

Bei Verdacht auf ein Serotonin-Syndrom ist die Behandlung mit Submena abzubrechen.

Schlafbezogene Atemstörungen

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

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Submena und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Submena zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, ist die niedrigste wirksame Dosis anzuwenden und die Behandlungsdauer ist so kurz wie möglich zu wählen.

Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung zu überwachen. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Submena enthält Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Natriumoxybat-hältigen Arzneimitteln und Fentanyl ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung mit Natriumoxybat muss vor Beginn der Behandlung mit Submena abgebrochen werden.

Fentanyl wird über CYP3A4 metabolisiert. CYP3A4-hemmende Arzneimittel wie Makrolid-Antibiotika (z.B. Erythromycin), Azol-Antimykotika (z.B. Ketoconazol, Itraconazol) oder

bestimmte Proteaseinhibitoren (z.B. Ritonavir) können die Bioverfügbarkeit von Fentanyl durch Verringerung der systemischen Clearance erhöhen, was verstärkte oder länger anhaltende Opioidwirkungen hervorrufen kann. Auch Grapefruit-Saft ist für seine CYP3A4-hemmende Wirkung bekannt. Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die die Aktivität von CYP3A4 induzieren, wie antimykobakterielle Arzneimittel (z.B. Rifampin, Rifabutin), Antikonvulsiva (z.B. Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital) und pflanzliche Arzneimittel (z.B. Johanniskraut [Hypericum perforatum]), kann die Wirksamkeit von Fentanyl herabgesetzt sein. CYP3A4-Induktoren entfalten ihre Wirkung zeitabhängig. Nach Einleitung der Behandlung kann es bis zum maximalen Wirkungseintritt mindestens 2 Wochen dauern. Umgekehrt kann es nach Abbruch der Behandlung mindestens 2 Wochen dauern, bis die CYP3A4-induktorische Wirkung zurückgeht. Bei den mit Fentanyl behandelten Patienten, die ihre Behandlung mit CYP3A4-Induktoren abbrechen oder mit verringerter Dosis fortsetzen, kann das Risiko einer erhöhten Fentanyl-Aktivität oder -Toxizität bestehen. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von Fentanyl und CYP3A4-Hemmern und/oder -Induktoren Vorsicht geboten.

Die gleichzeitige Anwendung anderer, das ZNS beeinflussender Arzneimittel wie andere Morphinderivate (Analgetika und Antitussiva), Allgemeinanästhetika, Muskelrelaxanzien, sedierende Antidepressiva, sedierende H1-Antihistaminika, Barbiturate, Anxiolytika (z.B. Benzodiazepine), Hypnotika, Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin), Antipsychotika, Clonidin und verwandte Substanzen kann die ZNS-dämpfende Wirkung verstärken. Es besteht erhöhtes Risiko für Sedierung, Atemdepression, Hypotonie, Koma und Tod aufgrund der additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und die Dauer der gleichzeitigen Anwendung sind begrenzt zu halten (siehe Abschnitt 4.4).

Da Alkohol die sedierende Wirkung opioider Analgetika potenziert, wird der gleichzeitige Konsum von alkoholischen Getränken oder die Anwendung alkoholhaltiger Arzneimitteln mit Submena nicht empfohlen.

Die Anwendung von Submena bei Patienten, die in den letzten 14 Tagen Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAO-Hemmer) angewendet haben, wird nicht empfohlen, da schwere und unvorhersehbare Verstärkungen der Wirkung von Opioid-Analgetika durch MAO-Hemmer berichtet wurden.

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

Serotonerge Arzneimittel

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Sicherheit der Anwendung von Fentanyl während der Schwangerschaft ist nicht erwiesen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität mit eingeschränkter Fertilität bei Ratten gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Fentanyl ist während der Schwangerschaft nur anzuwenden, wenn dies unbedingt erforderlich ist.

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

Fentanyl wird während der Wehen und der Geburt (einschließlich Kaiserschnitt) nicht empfohlen, da Fentanyl die Plazentaschranke passiert und beim Feten oder Neugeborenen zu einer Atemdepression führen kann.

Stillzeit

Fentanyl geht in die Muttermilch über und kann beim gestillten Kind zu Sedierung und Atemdepression führen. Fentanyl wird bei stillenden Frauen nicht empfohlen, und das Stillen ist frühestens 5 Tage nach der letzten Anwendung von Fentanyl wieder aufzunehmen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Fentanyl-Sublingualtabletten auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

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

4.8 Nebenwirkungen

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

In den klinischen Studien von Fentanyl wurde die Sicherheit und Wirksamkeit bei der Behandlung von Krebspatienten mit Durchbruchschmerzen untersucht. Alle Patienten wendeten begleitend andere Opioide zur Behandlung ihrer chronischen Schmerzen an, wie etwa Morphin mit verzögerter Wirkstofffreisetzung, Oxycodon mit verzögerter Wirkstofffreisetzung oder transdermales Fentanyl. Daher ist es nicht möglich, die alleinigen Wirkungen von Fentanyl-Sublingualtabletten definitiv abzugrenzen.

Zu den am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen mit Fentanyl-Sublingualtabletten gehören typische Opioid-Nebenwirkungen wie Übelkeit, Obstipation, Somnolenz und Kopfschmerz.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen mit Submena und/oder anderen Fentanyl-haltigen Arzneimitteln, während klinischer Studien und seit der Markteinführung.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	≥ 1/10,
Häufig:	≥ 1/100, < 1/10,
Gelegentlich:	≥ 1/1.000, < 1/100,
Selten:	≥ 1/10.000, < 1/1.000,
Sehr selten:	< 1/10.000,
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Die Nebenwirkungen werden nach Systemorganklasse und in jeder Häufigkeitskategorie nach absteigendem Schweregrad aufgeführt.

Organsystem	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>			Hypersensitivität	
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>			Anorexie Appetitlosigkeit	
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>			Depression Paranoia Verwirrheitszustände Desorientiertheit Änderungen des Geisteszustands Angstzustände Euphorie Dysphorie Emotionale Labilität Aufmerksamkeitsstörungen Insomnie	Halluzinationen Arzneimittelabhängigkeit (Sucht) Arzneimittelmissbrauch Delirium
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>		Schwindel Kopfschmerz Somnolenz	Amnesie Parosmie Dysgeusie Tremor Lethargie Hypästhesie Schlafstörungen	Konvulsion Bewusstseins-trübung Bewusstseinsverlust
<i>Augenerkrankungen</i>			Verschwommenes Sehen	
<i>Herzerkrankungen</i>			Tachykardie Bradykardie	
<i>Gefäßkrankungen</i>			Hypotonie	
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		Dyspnoe	Oropharyngeale Schmerzen Engegefühl im Rachen	Atemdepression
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Übelkeit	Stomatitis Emesis Obstipation Mundtrockenheit	Mundulzera Zahnfleischulzeration Lippenulzeration Eingeschränkte Magenentleerung Bauchschmerzen Dyspepsie Magenver-stimmung Zungenerkrankung Aphthöse Stomatitis	Geschwollene Zunge Diarrhoe
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>		Hyperhidrose	Hautläsion Ausschlag Allergischer Pruritus Pruritus Nachtschweiß Verstärkte Neigung zu Blutergüssen	Urtikaria

Organsystem	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>			Arthralgie Steifigkeit der Sklettmuskulatur Gelenksteifigkeit	
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>			Erektile Dysfunktion	
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>		Müdigkeit	Arzneimittel-entzugssyndrom* Asthenie Unwohlsein	Flush und Hitzewallungen Periphere Ödeme Fieber Neonatales Entzugssyndrom Arzneimittel-toleranz
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>			Versehentliche Überdosierung	Sturz
* Opioid-Entzugssymptome wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Angst, Schüttelfrost, Tremor und Schwitzen wurden unter Behandlung mit transmukosalem Fentanyl beobachtet				

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Toleranz

Bei wiederholter Anwendung kann sich eine Gewöhnung (Toleranz) einstellen.

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Submena kann auch in therapeutischer Dosierung zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen. Das Risiko einer Arzneimittelabhängigkeit kann je nach individuellen Risikofaktoren, Dosierung und Dauer der Opioidbehandlung variieren (siehe Abschnitt 4.4).

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome einer Fentanyl-Überdosierung sind Verstärkung der pharmakologischen Wirkungen, wobei die schwerwiegendste Wirkung eine Atemdepression ist, die zu einem Atemstillstand führen kann. Koma kann ebenfalls auftreten.

Im Zusammenhang mit einer Fentanylüberdosierung wurde auch eine toxische Leukenzephalopathie beobachtet.

Die sofortige Behandlung einer Opioid-Überdosierung umfasst die Entfernung aller verbleibenden Submena-Sublingualtabletten aus dem Mund, die körperliche und verbale

Stimulation des Patienten und eine Beurteilung des Bewusstseinszustands. Ein offener Atemweg ist einzurichten und aufrechtzuerhalten. Falls erforderlich, ist ein Oropharyngeal- oder Endotrachealtubus einzuführen, Sauerstoff zu verabreichen und gegebenenfalls eine mechanische Beatmung einzuleiten. Angemessene Körpertemperatur und parenterale Flüssigkeitszufuhr sind aufrechtzuerhalten.

Zur Behandlung einer versehentlichen Überdosierung bei Opioid-naiven Personen sind Naloxon oder andere Opioid-Antagonisten nach klinischer Indikation und in Übereinstimmung mit der Fachinformation anzuwenden. Bei längerer Atemdepression kann eine wiederholte Anwendung des Opioid-Antagonisten erforderlich sein.

Bei der Anwendung von Naloxon oder anderen Opioid-Antagonisten zur Behandlung einer Überdosierung bei an Opioiden gewöhnte Patienten ist wegen des Risikos der Auslösung eines akuten Entzugssyndroms Vorsicht geboten.

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

Bei Fentanyl und anderen Opioiden wurde über Muskelsteifheit berichtet, die die Atmung beeinträchtigt. In dieser Situation kann eine endotracheale Intubation, assistierte Beatmung und Anwendung von Opioid-Antagonisten sowie Muskelrelaxantien erforderlich sein.

Bei einer Fentanyl-Überdosierung wurden Fälle von Cheyne-Stokes-Atmung beobachtet, insbesondere bei Patienten mit Herzinsuffizienz in der Anamnese.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

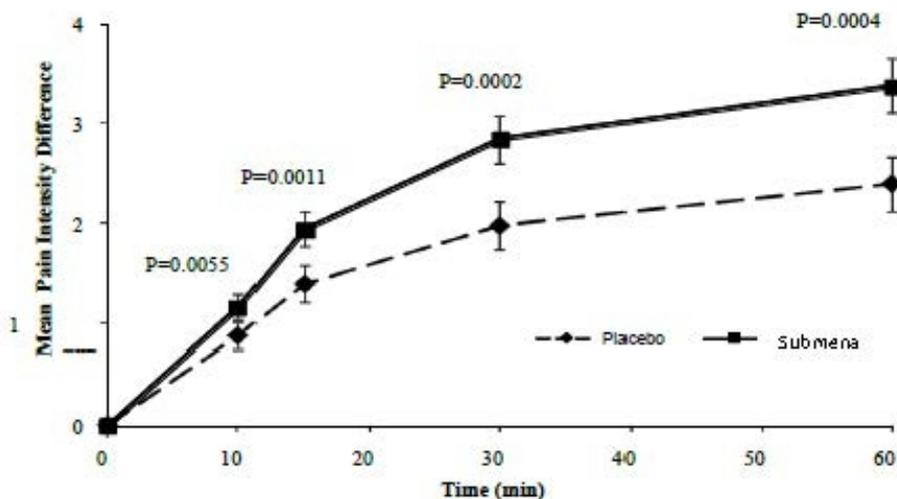
Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, Opiode, Phenylpiperidin-Derivate
ATC-Code: N02AB03

Fentanyl ist ein hochwirksames μ -Opioid-Analgetikum mit einem raschen Wirkungseintritt und einer kurzen Wirkdauer. Als Analgetikum ist Fentanyl etwa 100-mal stärker wirksam als Morphin. Die sekundären Wirkungen von Fentanyl auf das Zentrale Nervensystem (ZNS), respiratorische und gastrointestinale Funktionen sind typisch für Opioid-Analgetika und werden als Klasseneffekte angesehen. Diese können Atemdepression, Bradykardie, Hypothermie, Obstipation, Miosis, physische Abhängigkeit und Euphorie sein.

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

Bei Patienten mit chronischen Tumorschmerzen, die mit einer stabilen Erhaltungsdosis eines Opioids wirksam eingestellt waren, wurde ab 10 Minuten nach der Anwendung von Fentanyl Sublingualtabletten verglichen mit Placebo eine statistisch signifikante Verbesserung der Schmerzintensitäts-Differenz beobachtet (siehe Abb. 1) sowie ein signifikant niedrigerer Bedarf an analgetischer Bedarfsmedikation.

Abb. 1: Durchschnittliche Schmerzintensitäts-Differenz zur Baseline (\pm SE) für Fentanyl Sublingualtabletten im Vergleich zu Placebo (gemessen mit der Likert-Skala von 0 bis 10)



Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fentanyl-Sublingualtabletten wurden bei Patienten, die das Arzneimittel zu Beginn der Durchbruchschmerzepisode anwendeten, untersucht. Für die prophylaktische Anwendung von Fentanyl-Sublingualtabletten bei vorhersehbaren Schmerzepisoden liegen keine Daten vor.

Wie alle μ -Rezeptor-Opioid-Analgetika, verursacht Fentanyl eine dosisabhängige Atemdepression. Dieses Risiko ist bei Opioid-naiven Personen höher als bei Patienten mit starken Schmerzen oder bei Patienten unter chronischer Opioidtherapie. Eine Langzeitbehandlung mit Opioiden führt typischerweise zu einer Toleranzentwicklung gegenüber den sekundären Opioidwirkungen.

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Fentanyl ist ein stark lipophiler Wirkstoff und wird sehr rasch über die Mundschleimhaut und langsamer über den Gastrointestinaltrakt resorbiert. Nach oraler Anwendung unterliegt Fentanyl einem ausgeprägten First-Pass-Metabolismus in der Leber und dem Darm.

Verteilung

Submena ist eine schnell freisetzende Sublingualtablette. Nach Anwendung von Submena tritt eine rasche Resorption des Wirkstoffs Fentanyl über einen Zeitraum von etwa 30 Minuten ein. Die Berechnung der absoluten Bioverfügbarkeit von Submena ergab einen Wert von 54%. Die

durchschnittliche maximale Plasmakonzentration für Fentanyl liegt nach der Anwendung von Submena (100-800 µg) zwischen 0,2 und 1,3 ng/ml und wird nach 22,5-240 Minuten erreicht.

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

Biotransformation

Fentanyl wird vor allem über CYP3A4 zu einer Reihe von pharmakologisch inaktiven Metaboliten, einschließlich zu Norfentanyl, metabolisiert. Innerhalb von 72 Stunden nach intravenöser Gabe werden rund 75% der Dosis vorwiegend in Form von Metaboliten über den Urin ausgeschieden. Weniger als 10% werden als unveränderter Wirkstoff ausgeschieden. Ungefähr 9% der Dosis finden sich in den Fäzes wieder, überwiegend in Form von Metaboliten. Die Gesamtplasma-Clearance von Fentanyl beträgt ca. 0,5 l/h/kg.

Elimination

Nach Gabe von Submena beträgt die Eliminationshalbwertszeit von Fentanyl ca. 7 Stunden (3-12,5 Stunden) und die terminale Halbwertszeit ca. 20 Stunden (11,5-25 Stunden).

Die Pharmakokinetik von Submena ist nachgewiesenermaßen im Dosisbereich von 100-800 µg proportional zur Dosis. Studien zur Pharmakokinetik haben gezeigt, dass mehrere Tabletten bioäquivalent zu Einzeltabletten der entsprechenden Dosis sind.

Nieren-/Leberfunktionsstörungen

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Untersuchungen zur Mutagenität bei Bakterien und Nagetieren ergaben negative Ergebnisse. Wie andere Opioide, zeigte Fentanyl *in vitro* mutagene Effekte bei Säugetierzellen. Ein mutagenes Risiko bei der therapeutischen Anwendung ist unwahrscheinlich, da diese Effekte nur durch sehr hohe Konzentrationen ausgelöst wurden.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (E 421)

Mikrokristalline Cellulose (E 460)

Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)

Croscarmellose-Natrium (E 468)
Magnesiumstearat (E 470b)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen bzgl. der Temperatur erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Submena Sublingualtabletten sind in kindersicheren perforierten Aluminium-Blisterpackungen (PA/A1/PVC) in einer Folie verschweißt (A1/PET), und in einem Umkarton verpackt.

Submena 100 ist erhältlich in Kartons zu 5 x 1, 10 x 1 und 30 x 1 Tabletten.

Submena 200 ist erhältlich in Kartons zu 5 x 1, 10 x 1 und 30 x 1 Tabletten.

Submena 400 ist erhältlich in Kartons zu 5 x 1, 10 x 1 und 30 x 1 Tabletten.

Submena 600 ist erhältlich in Kartons zu 5 x 1, 10 x 1 und 30 x 1 Tabletten.

Submena 800 ist erhältlich in Kartons zu 5 x 1, 10 x 1 und 30 x 1 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Abfallmaterial ist sicher zu entsorgen. Patienten und Betreuungspersonen sind anzuweisen, nicht verwendete Arzneimittel an die Apotheke zu retournieren, wo es entsprechend den nationalen und örtlichen Anforderungen zu beseitigen ist.

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Submena 100 Mikrogramm-Sublingualtabletten: Z.Nr.: 140851

Submena 200 Mikrogramm-Sublingualtabletten: Z.Nr: 140852

Submena 400 Mikrogramm-Sublingualtabletten: Z.Nr: 140853

Submena 600 Mikrogramm-Sublingualtabletten: Z.Nr: 140854

Submena 800 Mikrogramm-Sublingualtabletten: Z.Nr: 140855

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21.10.2021

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Suchtgift, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig.