

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Qutenza® 179 mg kutanes Pflaster

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes kutane Pflaster mit einer Fläche von 280 cm² enthält insgesamt 179 mg Capsaicin entsprechend 640 Mikrogramm Capsaicin pro cm² Pflaster.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede 50 g-Tube Reinigungsgel für Qutenza enthält 0,2 mg/g Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.) (E320).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Kutanes Pflaster.

Jedes Pflaster ist 14 cm × 20 cm (280 cm²) groß und setzt sich aus einer haftenden Seite, die den Wirkstoff enthält, und einer äußeren Trägerschicht zusammen. Die haftende Seite ist mit einer abziehbaren, klaren, unbedruckten, diagonal eingeschnittenen Schutzfolie abgedeckt. Die Außenseite der Trägerschicht trägt den Aufdruck „capsaicin 8%“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Qutenza wird zur Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen bei Erwachsenen angewendet. Qutenza kann als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Schmerzen angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Qutenza sollte von einem Arzt oder von medizinischem Fachpersonal unter der Aufsicht eines Arztes angewendet werden.

Dosierung

Das kutane Pflaster sollte auf den schmerzhaftesten Hautarealen (unter Verwendung von maximal 4 Pflastern) angewendet werden. Das schmerzhafte Areal sollte vom Arzt oder medizinischen Fachpersonal ermittelt und auf der Haut markiert werden. Qutenza darf nur auf unverletzter, nicht gereizter, trockener Haut angewendet werden. Es soll an den Füßen (z. B. bei HIV-assoziiertes Neuropathie, schmerzhafter diabetischer Neuropathie) 30 Minuten und an anderen Stellen (z. B. bei postherpetischer Neuralgie) 60 Minuten appliziert bleiben. Die Behandlung mit Qutenza kann alle 90 Tage wiederholt werden, falls die Schmerzen persistieren oder wiederkehren.

Eine erneute Behandlung nach weniger als 90 Tagen kann für einzelne Patienten nur nach sorgfältiger Beurteilung durch den Arzt in Betracht gezogen werden (siehe auch Abschnitt 5.1). Zwischen den Behandlungen ist ein Mindestintervall von 60 Tagen einzuhalten.

Es wird empfohlen, ausreichend lange zu behandeln und die Wirksamkeit nach 3 Behandlungen von Fall zu Fall neu zu beurteilen.

Das Behandlungsareal kann vor der Applikation von Qutenza mit einem topischen Anästhetikum behandelt oder dem Patienten kann ein orales Analgetikum verabreicht werden, um eventuelle applikationsbedingte Beschwerden zu reduzieren. Das topische Anästhetikum sollte auf das gesamte mit Qutenza zu behandelnde Areal und die umgebenden 1 bis 2 cm aufgetragen werden. Topische Anästhetika müssen vor der Anwendung von Qutenza entfernt und die Haut gründlich gewaschen und abgetrocknet werden.

Eingeschränkte Nieren- und/oder Leberfunktion

Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Qutenza bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nur zur Anwendung auf der Haut.

Schutzmaßnahmen vor der Handhabung bzw. der Anwendung des Arzneimittels

Es empfiehlt sich, die Behandlung mit Qutenza in einem gut belüfteten Raum durchzuführen.

Bei der Handhabung von Qutenza und beim Reinigen der behandelten Hautareale sollten immer Nitrilhandschuhe getragen werden. Latexhandschuhe sollten NICHT verwendet werden, da sie keinen ausreichenden Schutz bieten. Vor allem bei der Applikation und dem Entfernen des Pflasters wird der Gebrauch eines Mundschutzes und einer Schutzbrille empfohlen.

Diese Vorsichtsmaßnahmen sollten getroffen werden, um einen unbeabsichtigten Kontakt mit den Pflastern oder anderen Materialien, die mit den behandelten Hautarealen in Kontakt waren, zu vermeiden. Dieser kann zu vorübergehendem Erythem und Brennen (wobei die Schleimhäute besonders empfindlich sind), Augenschmerzen, Augen- und Rachenirritationen und Husten führen.

Die Pflaster sollten nicht in Augen- oder Schleimhautnähe gelangen.

Falls erforderlich, sollten Haare an den betroffenen Arealen abgeschnitten werden, damit das Pflaster besser haftet (die Haut nicht rasieren). Das/Die Behandlungsareal(e) sollte(n) vorsichtig mit Wasser und Seife gewaschen werden. Nach dem Entfernen der Haare und dem Waschen sollte die Haut gründlich abgetrocknet werden.

Anwendungshinweise

Qutenza ist ein Pflaster zur einmaligen Anwendung und kann auf die Größe und Form des Behandlungsareals zugeschnitten werden. Das Pflaster sollte vor dem Entfernen der Schutzfolie zugeschnitten werden. Die Schutzfolie darf erst unmittelbar vor der Applikation entfernt werden. Damit die Schutzfolie leichter abgezogen werden kann, ist sie diagonal eingeschnitten. Ein Teil der Schutzfolie sollte abgezogen und umgeknickt werden und die haftende Seite des bedruckten Pflasters auf das Behand-

lungsareal aufgebracht werden. Der aufgeklebte Teil des Pflasters sollte festgehalten und die Schutzfolie langsam und vorsichtig unter dem restlichen Pflaster hervorgezogen werden. Dabei sollte das Pflaster gleichzeitig mit der anderen Hand glattgestrichen werden, um einen vollständigen Kontakt zwischen Pflaster und Haut ohne Blasenbildung und ohne Einschluss von Feuchtigkeit sicherzustellen.

Bei der Behandlung der Füße können Fußrücken, -seiten und -sohle jedes einzelnen Fußes mit den Qutenza-Pflastern umwickelt werden, um das Behandlungsareal vollständig abzudecken.

Um sicherzustellen, dass Qutenza während der gesamten Behandlungsdauer mit dem Behandlungsareal in Kontakt bleibt, können elastische Socken oder Mullbinden verwendet werden.

Die Qutenza-Pflaster sollten langsam und vorsichtig entfernt werden, indem sie einwärts gerollt werden, damit möglichst wenig Capsaicin freigesetzt wird. Nach dem Entfernen von Qutenza sollte das Reinigungsgel großzügig auf das Behandlungsareal aufgetragen werden und mindestens eine Minute einwirken. Anschließend sollte das Reinigungsgel mit trockenem Verbandmull abgewischt werden, um eventuelle Capsaicinreste von der Haut zu entfernen. Nach Abwischen des Reinigungsgels sollte das Behandlungsareal vorsichtig mit Wasser und Seife gewaschen werden.

Patienten, bei denen während und nach der Applikation des Pflasters Schmerzen auftreten, sollten eine unterstützende Behandlung erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

Hinweise zur Handhabung und Beseitigung der Behandlungsmaterialien, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Untersuchung der Haut

Qutenza darf nur auf trockener, unversehrter (unverletzter) Haut und nicht im Gesicht, über dem Haaransatz der Kopfhaut und/oder in der Nähe von Schleimhäuten angewendet werden. Bei Patienten mit einer schmerzhaften diabetischen Neuropathie sollte vor jeder Applikation von Qutenza und bei den folgenden Arztbesuchen eine sorgfältige Untersuchung der Füße vorgenommen werden, um Hautläsionen in Zusammenhang mit der zugrundeliegenden Neuropathie oder vaskulären Insuffizienz zu diagnostizieren.

Sensorische Funktion

Eine Verminderung der sensorischen Funktion wurde nach der Anwendung von Qutenza berichtet. Diese Verminderung der sensorischen Funktion ist im Allgemeinen leicht und vorübergehend (einschließlich solcher auf thermische und stechende Stimuli), jedoch wurde ein einzelner Fall einer dauerhaften Hypoästhesie in klinischen Studien bei schmerzhafter diabetischer Neu-

ropathie berichtet. Für diesen Fall konnte ein Zusammenhang mit Qutenza nicht ausgeschlossen werden. Bei Patienten mit beeinträchtiger Wahrnehmung in den Füßen und Patienten mit erhöhtem Risiko für derartige Einschränkungen der sensorischen Funktion ist Vorsicht geboten. Alle Patienten mit vorher bestehender Beeinträchtigung der sensorischen Funktion sollten vor jeder Applikation von Qutenza auf Anzeichen eines Verlustes der sensorischen Wahrnehmung hin klinisch untersucht werden. Falls eine Beeinträchtigung der sensorischen Funktion festgestellt wird oder diese sich verschlechtert, sollte die Behandlung mit Qutenza nochmals überdacht werden.

Beobachtung und Behandlung von Reaktionen an der Applikationsstelle

Vorübergehende lokale Reaktionen an der Applikationsstelle wie Brennen, Schmerzen, Rötung und Juckreiz sind häufig oder sehr häufig. Darüber hinaus wurden Fälle von Verbrennungen, einschließlich Verbrennungen zweiten und dritten Grades, bei Patienten, die mit Capsaicin-Pflastern behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit starken Schmerzen sollte das Pflaster entfernt werden und die Haut auf Hinweise für eine Verbrennung untersucht werden.

Unbeabsichtigte Exposition

Eine unbeabsichtigte Exposition gegenüber Capsaicin kann bei Patienten und Angehörigen der Gesundheitsberufe zu Reizungen der Augen, der Schleimhäute, der Atemwege und der Haut führen. Angehörige von Gesundheitsberufen sollten sicherstellen, dass die empfohlenen Schutzmaßnahmen gemäß Abschnitt 4.2 angemessen angewendet werden.

Falls Qutenza mit Haut, die nicht behandelt werden soll, in Kontakt kommt, sollte Reinigungsgel für eine Minute aufgetragen werden und mit trockenem Verbandmull abgewischt werden, um eventuelle Capsaicinreste von der Hautoberfläche zu entfernen. Nach Abwischen des Reinigungsgels sollte das betroffene Areal vorsichtig mit Wasser und Seife gewaschen werden. Wenn Capsaicin mit Augen oder Schleimhäuten in Kontakt kommt, sollten diese mit kaltem Wasser aus- oder abgespült werden. Falls eine Reizung der Atemwege, Augen oder Schleimhäute auftritt, sollte die betroffene Person den Qutenza-Behandlungsbereich verlassen. Falls sich Atemnot entwickelt, sollten entsprechende medizinische Maßnahmen eingeleitet werden. Falls sich die Reizung der Atemwege (siehe auch Abschnitt 4.8) verschlimmert oder nicht bessert, sollte die betroffene Person eine erneute Qutenza Exposition sorgfältig abwägen.

Blutdruckanstieg

Infolge einer behandlungsbedingten Zunahme der Schmerzen kann es während und kurz nach der Behandlung mit Qutenza zu einem vorübergehenden Blutdruckanstieg (um durchschnittlich < 8,0 mmHg) kommen. Der Blutdruck sollte während der Behandlung überwacht werden. Bei Patienten mit instabiler oder schlecht eingestellter Hypertonie oder mit einer Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung sollte das Ri-

siko unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse durch den potenziellen Stress des Behandlungsverfahrens bedacht werden, bevor die Behandlung mit Qutenza eingeleitet wird. Diabetischen Patienten mit den Komorbiditäten koronare Herzerkrankung, Hypertonie und kardiovaskuläre autonome Neuropathie sollte besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden.

Behandlungsbedingte Beschwerden

Patienten, bei denen während und nach der Applikation des Pflasters Schmerzen auftreten, sollten eine unterstützende Behandlung, wie z. B. lokale Kühlung (mittels einer kühlen Kompresse) oder orale Analgetika erhalten.

Reinigungsgel

Das Reinigungsgel für Qutenza enthält Butylhydroxyanisol, das örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis), Reizungen der Augen und Schleimhäute hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Wechselwirkungsstudien mit anderen Arzneimitteln durchgeführt, da nur eine vorübergehende geringfügige systemische Resorption während der Behandlung mit Qutenza festgestellt wurde.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine bzw. wenige Daten über die Anwendung von Capsaicin bei Schwangeren vor.

Aufgrund der Humanpharmakokinetik, die eine vorübergehende geringfügige systemische Exposition gegenüber Capsaicin zeigt, ist die Wahrscheinlichkeit, dass Qutenza das Risiko für Entwicklungsanomalien erhöht, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird, sehr gering. Dennoch ist bei der Anwendung in der Schwangerschaft Vorsicht geboten.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Capsaicin bzw. seine Metaboliten über die Muttermilch ausgeschieden werden. Die verfügbaren pharmakodynamischen und toxikologischen Daten von Tieren zeigten eine Ausscheidung von Capsaicin bzw. seinen Metaboliten über die Milch (nähere Angaben, siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für die Neugeborenen/Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden.

Das Stillen sollte während der Qutenza-Behandlung unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität bei Menschen vor. Eine reproduktionstoxikologische Studie an Ratten zeigte eine verminderte Anzahl und einen verminderten Prozentsatz an beweglichen Spermien und eine verminderte Anzahl an Schwangerschaften (siehe Abschnitt 5.3).

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

Qutenza hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Brennen, Schmerzen, Erythem und Pruritus, die vorübergehend lokal an der Applikationsstelle auftraten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle 1 auf Seite 3 sind alle Nebenwirkungen, die häufiger als bei den Kontrollen und bei mehr als einem Patienten in kontrollierten klinischen Studien an Patienten mit postherpetischer Neuralgie (PHN), schmerzhafter Humaner Immundefizienzvirus-assoziiierter Neuropathie (HIV-AN) und schmerzhafter diabetischer Neuropathie auftraten, nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Aufgetretene Nebenwirkungen waren vorübergehend, selbstlimitierend und in der Regel von leichter bis mäßiger Intensität. In kontrollierten Studien betrug die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen 2,0% für Patienten, die mit Qutenza behandelt wurden, und 0,9% für Patienten, die mit dem Kontrollpräparat behandelt wurden.

In klinischen Studien an gesunden Probanden wurden vorübergehende leichte Veränderungen der Wärmewahrnehmung (1 °C bis 2 °C) und stechende Empfindungen festgestellt.

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

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Qutenza muss von einem Arzt oder unter der Aufsicht eines Arztes angewendet werden. Deshalb ist eine Überdosierung unwahrscheinlich. Eine Überdosierung kann mit schweren Reaktionen an der Applikationsstelle, z. B. Schmerzen an der Applikationsstelle, Erythem an der Applikationsstelle,

Tabelle 1: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse und Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gelegentlich	Herpes zoster
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Brennen
Gelegentlich	Dysgeusie, Hypästhesie
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	Augenreizung
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Atrioventrikulärer Block (AV-Block) ersten Grades, Tachykardie, Palpitationen
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Husten
Gelegentlich	Rachenreizung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig	Schmerzen in Extremität, Muskelkrämpfe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Schmerzen an der Applikationsstelle, Erythem an der Applikationsstelle
Häufig	Pruritus an der Applikationsstelle, Papeln an der Applikationsstelle, Bläschen an der Applikationsstelle, Ödem an der Applikationsstelle, Schwellung an der Applikationsstelle, Trockenheit an der Applikationsstelle, peripheres Ödem
Gelegentlich	Urtikaria an der Applikationsstelle, Parästhesie an der Applikationsstelle, Dermatitis an der Applikationsstelle, Hyperästhesie an der Applikationsstelle, Entzündung an der Applikationsstelle, Reaktion an der Applikationsstelle, Reizung an der Applikationsstelle, Bluterguss an der Applikationsstelle
Untersuchungen	
Häufig	Erhöhter Blutdruck
Verletzung, Vergiftung und Anwendungsfehler	
Nicht bekannt	Verbrennungen an der Applikationsstelle (einschließlich Verbrennungen zweiten und dritten Grades, versehentliche Exposition (einschließlich Augenschmerzen, Augen- und Rachenirritationen und Husten)

Pruritus an der Applikationsstelle, verbunden sein. Bei Verdacht auf Überdosierung sollten die Pflaster vorsichtig entfernt, Reinigungsgel für eine Minute aufgetragen und mit trockenem Verbandmull abgewischt werden. Anschließend sollte das Areal vorsichtig mit Wasser und Seife gewaschen werden. Falls klinisch erforderlich, sind weitere unterstützende Maßnahmen zu treffen. Es gibt kein Antidot gegen Capsaicin.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lokalanästhetika, andere Lokalanästhetika, ATC-Code: N01BX04

Wirkmechanismus

Capsaicin bzw. 6-Nonenamid, N-[[4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)methyl]-8-methyl-, (6E)

ist ein hoch selektiver Agonist für den TRPV1-Rezeptor (transient receptor potential vanilloid 1). Der Ersteffekt von Capsaicin ist die Aktivierung von TRPV1-exprimierenden kutanen Nozizeptoren, was zu Stechen und Erythem durch Freisetzung von vasoaktiven Neuropeptiden führt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Nach der Capsaicin-Exposition werden die kutanen Nozizeptoren weniger empfindlich für verschiedene Reize. Diese späteren Wirkungsstadien von Capsaicin werden häufig als „Desensibilisierung“ bezeichnet und liegen vermutlich der Schmerzlinderung zugrunde. Es wird erwartet, dass Wahrnehmungen von nicht-TRPV1-exprimierenden Hautnerven unverändert bleiben, einschließlich der Fähigkeit, mechanische Reize und Vibrationsreize wahrzunehmen. Die durch Capsaicin induzierten Veränderungen in den kutanen Nozizeptoren sind reversibel, und es ist berichtet und beobachtet worden, dass die normale Funktion (die Wahrnehmung von schädlichen Empfindungen) bei gesunden Probanden innerhalb weniger Wochen wiederkehrt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit einer einzelnen 30-minütigen Applikation von Qutenza an den Füßen wurde in kontrollierten klinischen Studien von 12 Wochen Dauer an Patienten mit schmerzhafter Humaner Immundefizienzvirus-assoziiertes Neuropathie (HIV-AN) und schmerzhafter diabetischer Neuropathie (pDPN) nachgewiesen. Die Wirksamkeit einer einzelnen 60-minütigen Applikation von Qutenza an anderen Körperstellen wurde in kontrollierten klinischen Studien von 12 Wochen Dauer an Patienten mit postherpetischer Neuralgie (PHN) gezeigt. Die durchschnittliche Schmerzreduktion in Woche 2 bis 12 nach einmaliger Anwendung von Qutenza im Vergleich zum Ausgangswert lag in den pivotalen Studien zwischen -22,8% und -32,3%, im Vergleich zu einer Spanne von -10,7% bis -25,0% für die Kontrollpflaster. Die Responder-Raten (Ansprechen/Response) definiert als 30% ige Abnahme des durchschnittlichen Schmerz-Scores gegenüber dem Ausgangswert) lagen zwischen 34% und 47% im Vergleich zu einer Spanne von 18% bis 36% für die Kontrollpflaster. Diese Ergebnisse waren statistisch signifikant gegenüber niedrig dosiertem Capsaicin (PHN und HIV-AN) oder Placebo (pDPN). Eine Schmerzlinderung wurde in der 1. Woche bei PHN, in der 2. Woche bei HIV-AN und in der 3. Woche bei pDPN beobachtet. Bei allen drei Ätiologien hielt die Wirkung während des 12-wöchigen Studienzeitraums an.

In zwei klinischen Studien (STRIDE und PACE) wurden bei wiederholten Behandlungen über einen Zeitraum von 52 Wochen eine konsistente und reproduzierbare Wirksamkeit und Verträglichkeit nachgewiesen. Bei diesen zwei Studien, eine bei pDPN Patienten (PACE) und eine bei Patienten mit HIV-AN, posttraumatischer Nervenverletzung (PNI) und PHN (STRIDE), betrug die mittlere Zeit (Standardabweichung) bis zur erneuten Behandlung 68,4 (23,31) bzw. 107 (43,58) Tage. In diesen Studien erhielten 25% der Patienten eine

erneute Behandlung in weniger als 61,5 bzw. 78,8 Tagen und 25 % der Patienten erhielten eine erneute Behandlung in mehr als 64,6 bzw. 118,7 Tagen. Bei Patienten, die bereits früher als nach 90 Tagen mit Qutenza erneut behandelt wurden, wurde eine erhöhte Häufigkeit von etwa 5 % für das Auftreten bekannter Reaktionen an der Applikationsstelle, wie Schmerzen und Brennen, berichtet.

Das Sicherheitsprofil von Qutenza bei diabetischen Patienten stimmte mit dem, das bei der nicht-diabetischen Population beobachtet wurde, überein.

Qutenza hat sich allein oder in Kombination mit systemischen Arzneimitteln gegen neuropathische Schmerzen als wirksam erwiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Das in Qutenza enthaltene Capsaicin ist zur Abgabe in die Haut bestimmt. *In-vitro*-Daten (Prüfungen der Freisetzung und der Hautpermeation des Wirkstoffs) zeigen, dass die Freisetzungsgeschwindigkeit von Capsaicin aus Qutenza während der Applikationsdauer linear ist. Auf der Grundlage von *In-vitro*-Studien wird geschätzt, dass im Laufe von einstündigen Applikationen etwa 1 % des Capsaicins in die Epidermis und die Dermis der Haut resorbiert wird. Da die Menge an Capsaicin, die pro Stunde aus dem Pflaster freigesetzt wird, proportional zur Oberfläche der Applikation ist, ergibt dies eine geschätzte maximale mögliche Gesamtdosis von etwa 7 mg für eine Applikationsfläche von 1000 cm². Wenn 1000 cm² Pflasterfläche etwa 1 % Capsaicin aus dem Pflaster an eine Person mit 60 kg abgeben, beträgt die maximale potenzielle Exposition gegenüber Capsaicin etwa 0,12 mg/kg alle 3 Monate.

Nach Angaben des Wissenschaftlichen Ausschusses für Lebensmittel der Europäischen Kommission beträgt die durchschnittliche orale Aufnahme von Capsaicin in Europa 1,5 mg/Tag (0,025 mg/kg/Tag für eine 60-kg-Person), und die höchste ernährungsbedingte Exposition beträgt 25 bis 200 mg/Tag (bis zu 3,3 mg/kg/Tag für eine 60-kg-Person).

Pharmakokinetische Daten bei Menschen zeigten eine vorübergehende geringfügige (< 5 ng/ml) systemische Exposition gegenüber Capsaicin bei etwa einem Drittel der Patienten mit postherpetischer Neuralgie (PHN), bei 3 % der Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie (PDN) und bei keinem Patienten mit HIV-assoziiierter Neuropathie nach 60-minütiger Applikation von Qutenza. Für die Exposition nach 30-minütigen Behandlungen liegen keine Daten vor. Der Anteil der PHN-Patienten mit systemischer Exposition gegenüber Capsaicin stieg im Allgemeinen mit zunehmender Größe des Behandlungsareals und zunehmender Behandlungsdauer. Die höchste Konzentration von Capsaicin, die bei Patienten nach 60-minütiger Behandlung gemessen wurde, betrug 4,6 ng/ml unmittelbar nach Entfernen des Qutenza-Pflasters. Die meisten quantifizierbaren Mengen wurden zum Zeitpunkt des Entfernens des Pflasters beobachtet. Es zeigte sich ein

klarer Trend zum Verschwinden aus dem systemischen Kreislauf 3 bis 6 Stunden nach Entfernen von Qutenza. Bei keinem Patienten wurden nachweisbare Konzentrationen von Metaboliten beobachtet.

Eine populationspharmakokinetische Analyse von Patienten, die für 60 und 90 Minuten behandelt wurden, zeigte, dass die Capsaicin-Spiegel im Plasma etwa 20 Minuten nach dem Entfernen von Qutenza ihren Gipfel erreichten und mit einer mittleren Eliminationshalbwertszeit von etwa 130 Minuten sehr rasch abnahmen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei einmaliger Gabe und Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die nichtklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Die mit Capsaicin durchgeführten Genotoxizitätsstudien zeigen eine schwache mutagene Reaktion im Maus-Lymphom-Test und negative Reaktionen im Ames-Test, Maus-Mikrokernstest und im Chromosomenaberrationstest an menschlichen Lymphozyten aus peripherem Blut.

Eine Karzinogenitätsstudie an Mäusen deutet darauf hin, dass Capsaicin nicht karzinogen ist.

Eine Reproduktionsstudie an Ratten zeigte eine statistisch signifikante Reduktion der Anzahl und des prozentualen Anteils der beweglichen Spermien bei Ratten, die 28 Tage vor der Kohabitation, am Tag der Kohabitation und bis zum Tag vor der Tötung jeweils 3 Stunden/Tag behandelt wurden. Der Fertilitätsindex und die Anzahl der Trächtigkeiten pro Anzahl an Ratten in Kohabitation waren in allen mit Capsaicin behandelten Gruppen verringert, auch wenn dies weder statistisch signifikant noch dosisabhängig war.

Eine Teratogenitätsstudie an Kaninchen zeigte kein Potenzial für eine embryofetale Toxizität. In einer Teratogenitätsstudie an Ratten wurden bei Dosen, die höher als die therapeutischen Dosen beim Menschen waren, Verzögerungen der Skelettverknöcherung (Reduktion der verknöcherten Metatarsalia) beobachtet. Die Bedeutung dieses Befundes für Menschen ist unklar. Peri- und postnatale Toxizitätsstudien an Ratten zeigen kein Potenzial für eine Reproduktionstoxizität. Laktierende Ratten, die täglich für 3 Stunden Qutenza ausgesetzt waren, zeigten messbare Spiegel von Capsaicin in der Muttermilch.

In einer Hautsensibilisierungsstudie an Meer-schweinchen wurde eine leichte Sensibilisierung beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pflaster

Matrix

Silikonklebstoffe

Diethylenglycolmonoethylether (Ph.Eur.)

Dimeticon 12500 cSt

Ethylcellulose N50 (E462)

Trägerschicht

Poly(ethylenterephthalat) (PET)-Film, Innenseite siliconisiert

Drucktinte mit Pigmentweiß 6

Abziehbare Schutzfolie

Polyesterfilm, Fluorpolymer beschichtet

Reinigungsgel

Macrogol 300

Carbomer 1382

Gereinigtes Wasser

Natriumhydroxid (E524)

Natriumedetat (Ph.Eur.)

Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.) (E320)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Nach Öffnen des Beutels: Qutenza innerhalb von 2 Stunden anwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Qutenza kutanes Pflaster: Flach liegend im Originalbeutel und Umkarton aufbewahren. Nicht über 25 °C lagern.

Reinigungsgel: Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das kutane Pflaster ist in einem Beutel aus Papier-Polyethylen Terephthalat-Aluminiumfolie mit einer Schicht aus Cycloolefin Copolymer-Extrudat verpackt.

Das Reinigungsgel wird in einer Tube aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit einem Polypropylenverschluss geliefert.

Qutenza ist in Packungen mit einem oder zwei einzeln in Beuteln versiegelten kutanen Pflastern und einer 50 g-Tube Reinigungsgel erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bei der Handhabung der Pflaster und der Reinigung der Behandlungsstellen sollte das medizinische Fachpersonal Nitrilhandschuhe tragen. Der Gebrauch eines Mundschutzes und einer Schutzbrille wird empfohlen, siehe Abschnitt 4.2.

Gebrauchte und ungebrauchte Pflaster und alle sonstigen Materialien, die mit der behandelten Hautstelle in Kontakt waren, sollten unmittelbar nach Gebrauch in einem Polyethylenbeutel für medizinische Abfälle versiegelt und in einem geeigneten Behälter für medizinischen Abfall entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/09/524/001-002



9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

15. Mai 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

28. März 2019

10. STAND DER INFORMATION

10/2023

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt