

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Norspan 5 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster

Norspan 10 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster

Norspan 20 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Norspan 5 Mikrogramm/Stunde

Ein transdermales Pflaster enthält 5 mg Buprenorphin auf einer wirkstoffhaltigen Fläche von 6,25 cm² mit einer nominalen Abgaberate von 5 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde über einen Zeitraum von 7 Tagen.

Norspan 10 Mikrogramm/Stunde

Ein transdermales Pflaster enthält 10 mg Buprenorphin auf einer wirkstoffhaltigen Fläche von 12,5 cm² mit einer nominalen Abgaberate von 10 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde über einen Zeitraum von 7 Tagen.

Norspan 20 Mikrogramm/Stunde

Ein transdermales Pflaster enthält 20 mg Buprenorphin auf einer wirkstoffhaltigen Fläche von 25 cm² mit einer nominalen Abgaberate von 20 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde über einen Zeitraum von 7 Tagen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Pflaster

5 Mikrogramm/Stunde: Beigefarbene, quadratische Pflaster mit abgerundeten Ecken und der Aufschrift: **Norspan** 5 µg/h

10 Mikrogramm/Stunde: Beigefarbene, rechteckige Pflaster mit abgerundeten Ecken und der Aufschrift: **Norspan** 10 µg/h

20 Mikrogramm/Stunde: Beigefarbene, quadratische Pflaster mit abgerundeten Ecken und der Aufschrift: **Norspan** 20 µg/h

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von mittelstarken nicht-malignen Schmerzen, wenn ein Opioid notwendig zum Erreichen einer adäquaten Analgesie ist.

Norspan ist nicht zur Behandlung akuter Schmerzen geeignet.

Norspan wird bei Erwachsenen angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Norspan sollte jeden 7. Tag appliziert werden.

Patienten ab 18 Jahren

Als Initialdosis sollte als niedrigste Dosis Norspan 5 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster verwendet werden. Die Opioidanamnese des Patienten (siehe Abschnitt 4.5), sowie der derzeitige Allgemeinzustand und klinische Zustand des Patienten sollten mit berücksichtigt werden.

Dosistitration

Bei der Einleitung der Therapie mit Norspan können die Patienten zusätzlich kurz wirksame Analgetika (siehe Abschnitt 4.5) benötigen, bis die analgetische Wirkung von Norspan eingetreten ist.

Während der Dosistitration kann die Dosis alle 3 Tage (72 Stunden) angepasst werden. Danach sollte das 7-Tage-Dosisintervall aufrechterhalten werden. Weitere Dosissteigerungen können dann je nach Notwendigkeit einer weiteren Schmerzlinderung und entsprechend des analgetischen Ansprechens des Patienten auf das Pflaster erfolgen.

Zur Dosissteigerung sollte das gegenwärtig applizierte Pflaster durch ein Pflaster mit höherer Wirkstärke ersetzt oder eine Kombination von Pflastern an verschiedenen Körperstellen verwendet werden, um die gewünschte Dosis zu erreichen. Es wird empfohlen, nicht mehr als zwei Pflaster gleichzeitig zu applizieren, bis zu einer maximalen Gesamtdosis von 40 Mikrogramm/Stunde Norspan. Es sollten mindestens 3 bis 4 Wochen (siehe Abschnitt 5.2) vergangen sein, bevor ein neues Pflaster auf dieselbe Hautpartie geklebt wird. Patienten sind sorgfältig und regelmäßig zu überwachen, um die optimale Dosis und Behandlungsdauer zu bestimmen.

Im Falle des Ausbleibens einer entsprechenden Schmerzkontrolle sollte die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Toleranz oder eines Fortschreitens der zugrundeliegenden Erkrankung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Eine Dosisreduktion für Norspan oder ein Absetzen der Behandlung mit Norspan bzw. eine Überprüfung der Behandlung könnte in einem solchen Fall indiziert sein.

Umstellung von Opioiden

Norspan kann als alternative Behandlung zu anderen Opioiden verwendet werden. Bei solchen Patienten sollte die Behandlung mit der niedrigsten Dosis (Norspan 5 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster) eingeleitet und während der

Dosistitration je nach Bedarf zusätzlich ein kurz wirksames Analgetikum (siehe Abschnitt 4.5) angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Norspan bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Änderung der Dosierung von Norspan erforderlich.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine spezielle Dosisanpassung von Norspan erforderlich.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Eine Dosisanpassung von Norspan bei Patienten mit leichter bis mittlerer Leberfunktionsstörung ist nicht erforderlich.

Buprenorphin wird in der Leber metabolisiert. Ausmaß und Dauer seiner Wirkung kann bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verändert sein. Deshalb sollten diese Patienten bei der Behandlung mit Norspan sorgfältig beobachtet werden.

Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion kann es während der Behandlung mit Norspan zu einer Kumulation von Buprenorphin kommen. Bei solchen Patienten sollte eine alternative Behandlung erwogen und Norspan, wenn überhaupt, mit Vorsicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Verabreichungsweg

Transdermales Pflaster zur Anwendung über einen Zeitraum von 7 Tagen. Das Pflaster nicht teilen oder in Stücke schneiden.

Applikation des Pflasters

Um eine wirksame Analgesie mit Buprenorphin sicherzustellen und die Möglichkeit von Hautreaktionen (siehe Abschnitt 4.4) auf ein Minimum zu beschränken, sollten die folgenden Anleitungen befolgt werden.

Norspan sollte auf nicht gereizte, intakte Haut an der Außenseite des Oberarms, am oberen Brustkorb, oberen Rücken oder seitlich am Brustkorb appliziert werden, nicht jedoch auf Hautpartien mit großen Narben. Norspan sollte auf relativ unbehaarte oder fast unbehaarte Hautpartien aufgeklebt werden. Wenn keine solchen Stellen zur Verfügung stehen, sollten die Haare an der Applikationsstelle mit der Schere entfernt und nicht rasiert werden.

Wenn die Applikationsstelle gereinigt werden muss, sollte dazu nur sauberes Wasser verwendet werden. Seifen, Alkohol, Öle, Lotionen oder Scheuermittel dürfen nicht verwendet werden. Die Haut muss vor Aufkleben des Pflasters trocken sein. Norspan sollte unmittelbar nach der Entnahme aus dem Siegelbeutel aufgeklebt werden. Nach

Entfernen der Abdeckfolie sollte das transdermale Pflaster mit der Handfläche ungefähr 30 Sekunden lang fest angedrückt werden. Dabei sollte sichergestellt werden, dass das Pflaster vollständig in Kontakt mit der Haut ist, vor allem an den Rändern. Wenn sich die Ränder des Pflasters abzulösen beginnen, können diese mit einem geeigneten Hautpflaster wieder festgeklebt werden um einen Anwendungszeitraum von 7 Tagen sicherzustellen.

Das Pflaster sollte kontinuierlich 7 Tage lang getragen werden.

Das Pflaster wird durch Baden, Duschen oder Schwimmen normalerweise nicht beschädigt. Wenn sich ein Pflaster ablöst, sollte ein Neues aufgeklebt und 7 Tage lang getragen werden.

Dauer der Anwendung

Norspan sollte auf keinen Fall länger als therapeutisch unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine länger dauernde Schmerzbehandlung mit Norspan erforderlich ist, sollte sorgfältig und regelmäßig überprüft werden (gegebenenfalls durch Einlegen von Anwendungspausen), ob und in welchem Umfang eine Weiterbehandlung erforderlich ist.

Behandlungsziele und Absetzen der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Norspan sollte eine Behandlungsstrategie, einschließlich Behandlungsdauer und Behandlungszielen sowie ein Plan für das Behandlungsende gemeinsam mit dem Patienten und in Übereinstimmung mit den Leitlinien zur Schmerztherapie vereinbart werden. Während der Behandlung sollte ein häufiger Kontakt zwischen Arzt und Patient stattfinden, um die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung zu beurteilen, die Beendigung der Behandlung in Erwägung zu ziehen und die Dosis bei Bedarf anzupassen. Wenn ein Patient die Therapie mit Norspan nicht mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis schrittweise zu reduzieren, um Entzugserscheinungen zu vermeiden. Bei unzureichender Schmerzkontrolle sollte die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Gewöhnung (Toleranz) und einer Progression der Grunderkrankung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nach Entfernen des Pflasters nehmen die Buprenorphin-Serumkonzentrationen langsam ab, so dass der analgetische Effekt über einen gewissen Zeitraum weiter besteht. Dies ist zu berücksichtigen, wenn sich an eine Therapie mit Norspan eine Therapie mit anderen Opioiden anschließen soll. Allgemein gilt, dass ein Opioid zur Folgebehandlung nicht vor Ablauf von 24 Stunden nach Entfernung des Pflasters verabreicht werden sollte.

Derzeit liegen nur begrenzte Informationen über die Initialdosis eines anderen Opioids nach Absetzen von Norspan vor (siehe Abschnitt 4.5).

Anwendungsdauer

Norspan soll nicht länger als notwendig angewendet werden.

Patienten mit Fieber oder äußerer Wärmeeinwirkung:

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass während des Tragens eines Norspan-Pflasters die Applikationsstelle keiner externen Wärmequellen wie Heizkissen, elektrischen Heizdecken, Wärmeflaschen, Wärmelampen, Sauna, Whirlpools und

beheizten Wasserbetten usw. auszusetzen ist, da es dadurch zu einer verstärkten Resorption von Buprenorphin kommen könnte. Bei der Behandlung von Patienten mit Fieber ist zu beachten, dass Fieber ebenfalls die Resorption steigern kann. Dadurch kann es zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Buprenorphin und damit zu einem erhöhten Risiko für Opioidreaktionen kommen.

4.3 Gegenanzeigen

Norspan ist kontraindiziert bei

- Patienten, mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Buprenorphin oder gegen einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1)
- opioidabhängigen Patienten und zur Drogensubstitution
- Krankheitszuständen, bei denen eine schwerwiegende Störung des Atemzentrums und der Atemfunktion vorliegt oder sich entwickeln kann
- Patienten, die gleichzeitig MAO-Hemmer erhalten oder diese in den vorausgegangenen 2 Wochen erhalten haben (siehe Abschnitt 4.5)
- Patienten, die unter Myasthenia gravis leiden
- Patienten, die unter Delirium tremens leiden

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Norspan sollte mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit:

- Atemdepression
- gleichzeitiger Anwendung von ZNS-dämpfenden Arzneimitteln (siehe nachstehend und Abschnitt 4.5)
- serotonergen Arzneimitteln (siehe nachstehend und Abschnitt 4.5)
- psychischer Abhängigkeit [Sucht], Missbrauchsprofil und Anamnese mit Drogen- und/oder Alkoholmissbrauch (siehe nachstehend)
- Schlafapnoe
- akuter Alkoholintoxikation
- Kopfverletzungen, intrakraniellen Läsionen oder erhöhtem intrakraniellen Druck, Schock, Bewusstseinsstörung unbekannter Genese
- schwerer Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2)
- Obstipation.

Atemdepression

Mit Buprenorphin wurde eine signifikante Atemdepression in Verbindung gebracht, insbesondere bei intravenöser Gabe. Einige Todesfälle traten nach Überdosierung bei intravenösem Missbrauch von Buprenorphin bei Drogenabhängigen auf, meist bei gleichzeitiger Anwendung von Benzodiazepinen. Weitere Todesfälle wurden nach Überdosierung von Alkohol und Benzodiazepinen in Kombination mit Buprenorphin berichtet (siehe Abschnitt 4.9). Bei der Verschreibung von Norspan an Patienten, von denen bekannt ist oder vermutet wird, dass sie Probleme mit Drogen- oder Alkoholmissbrauch oder schwere psychische Erkrankungen haben, ist Vorsicht geboten.

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden wie Buprenorphin und Beruhigungsmitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Medikamenten kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken sollte die gleichzeitige

Verschreibung mit diesen Beruhigungsmitteln Patienten vorbehalten bleiben, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn die Entscheidung getroffen wird, Buprenorphin zusammen mit Beruhigungsmitteln zu verschreiben, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden, und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein.

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung beobachtet werden. Diesbezüglich wird dringend empfohlen, die Patienten und ihre Betreuer zu informieren, damit sie sich dieser Symptome bewusst sind (siehe Abschnitt 4.5).

Serotoninsyndrom

Die gleichzeitige Anwendung von Norspan mit anderen serotonergen Arzneimitteln wie MAO-Hemmern, selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors, SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (Serotonin Norepinephrine Re-Uptake Inhibitors, SNRI) oder trizyklischen Antidepressiva kann zu einem Serotoninsyndrom, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, führen (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn eine gleichzeitige Behandlung mit anderen serotonergen Arzneimitteln klinisch angezeigt ist, wird eine sorgfältige Beobachtung des Patienten empfohlen, insbesondere bei Behandlungsbeginn und Dosiserhöhungen.

Die Symptome des Serotoninsyndroms können unter anderem Veränderungen des Gemütszustandes, autonome Instabilität, neuromuskuläre Auffälligkeiten und/oder gastrointestinale Symptome umfassen.

Wenn ein Serotoninsyndrom vermutet wird, sind je nach der Schwere der Symptome eine Dosisverringerung oder das Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

Buprenorphin ist ein μ -Opioidagonist, der hinsichtlich der Analgesie als voller Agonist wirkt und hinsichtlich der atemdepressiven Aktivität als partieller Agonist (siehe Abschnitt 5.1).

Langzeittherapieeffekte und Toleranz

Toleranz für analgetische Wirkungen, Hyperalgesie, körperliche Abhängigkeit und psychische Abhängigkeit können bei allen Patienten mit wiederholter Anwendung von Opioiden auftreten, während für einige Nebenwirkungen wie opioidinduzierter Obstipation eine unvollständige Toleranz entwickelt wird. Vor allem bei Patienten mit chronischen nicht-krebsbedingten Schmerzen wurde berichtet, dass unter Umständen langfristig keine relevante Verbesserung der Schmerzintensität mit einer kontinuierlichen Opioidtherapie erreicht werden kann. Es wird daher empfohlen, die Angemessenheit einer weiteren Anwendung von Norspan regelmäßig zum Zeitpunkt einer erneuten Verschreibung zu überprüfen, Falls die Entscheidung getroffen wird, dass eine Fortsetzung der Behandlung keinen Nutzen mit sich bringt, sollte die Behandlung langsam ausgeschlichen werden, um Entzugssymptome zu vermeiden.

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Norspan können sich eine Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit und eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln. Die wiederholte Anwendung von Norspan kann zu einer Opioidgebrauchsstörung führen. Eine höhere Dosis und längere Dauer der

Opioidbehandlung können das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln. Durch Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Norspan kann es zu einer Überdosierung und/oder zum Tod kommen. Das Risiko, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln, ist bei Patienten mit einer Substanzgebrauchsstörung (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären Vorgeschichte (Eltern oder Geschwister), bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen in der persönlichen Vorgeschichte (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) erhöht.

Vor Beginn der Behandlung mit Norspan und während der Behandlung sollten die Behandlungsziele und ein Plan für die Beendigung der Behandlung mit dem Patienten vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung sollte der Patient außerdem über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufgeklärt werden. Den Patienten sollte geraten werden, sich bei Auftreten dieser Anzeichen mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Die Patienten müssen auf Anzeichen eines Suchtverhaltens (*drug-seeking behaviour*) überwacht werden (z. B. zu frühe Anfrage nach Folgerezepten). Hierzu gehört auch die Überprüfung der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und Psychopharmaka (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden. Im Falle einer Absetzung der Opioidtherapie, siehe Abschnitt 4.4 „Langzeittherapieeffekte und Toleranz“.

Entzugssyndrom

Im Falle einer abrupten Einstellung der Therapie kann es zu einem Entzugssyndrom kommen. Entzugserscheinungen (Abstinenzsyndrom), wenn sie überhaupt auftreten, sind generell leicht, beginnen nach 2 Tagen und können bis zu 2 Wochen anhalten. Entzugssymptome sind unter anderem Agitiertheit, Angst, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinesie, Tremor und Magen-Darm-Störungen. Wenn ein Patient keine Therapie mit Buprenorphin mehr benötigt, könnte es ratsam sein, die Therapie allmählich auszuschleichen, um Entzugssymptome zu vermeiden. Die Verabreichung von Buprenorphin an Personen, die körperlich von vollwertigen μ -Opioid-Agonisten abhängig sind, kann je nach Grad der körperlichen Abhängigkeit sowie nach Zeitpunkt und Dosis von Buprenorphin ein Abstinenzsyndrom auslösen.

Opioide können schlafbezogene Atmungsstörungen verursachen, einschließlich zentraler Schlafapnoe (ZSA) und schlafbezogener Hypoxämie. Die Anwendung von Opioiden erhöht dosisabhängig das Risiko für ZSA. Opioide können auch eine Verschlechterung einer bereits bestehenden Schlafapnoe verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten, bei denen ZSA auftritt, sollte eine Verringerung der Gesamtopioiddosis in Betracht gezogen werden.

Hautreaktionen an der Applikationsstelle

Um das Risiko eines Auftretens von Hautreaktionen an der Applikationsstelle auf ein Mindestmaß zu beschränken, müssen die Anleitungen zur Art der Anwendung genau beachtet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Reaktionen an der Applikationsstelle mit Norspan zeigen sich üblicherweise als leichte Hautentzündung (Kontaktdermatitis) und sie können sich als Erythem, Ödem, Pruritus, Ausschlag, kleine Bläschen oder schmerzhaftes Gefühl/Brennen an der Applikationsstelle manifestieren. Die häufigste Ursache ist eine Hautreizung (irritative Kontaktdermatitis) und diese Reaktionen bilden sich nach der Abnahme von Norspan spontan zurück.

Patienten und Betreuungspersonen sollten entsprechend darauf hingewiesen werden, die Applikationsstellen auf solche Reaktionen zu überprüfen. Falls eine allergische Kontaktdermatitis vermutet wird, sind entsprechende diagnostische Maßnahmen vorzusehen, um zu bestimmen, ob eine Sensibilisierung erfolgt ist und auch die tatsächliche Ursache (Buprenorphin und/oder andere Inhaltsstoffe des Pflasters) ist zu bestimmen.

Da die CYP3A4 Inhibitoren die Konzentration von Buprenorphin (siehe Abschnitt 4.5) erhöhen können, muss bei Patienten, die bereit mit CYP3A4 Inhibitoren behandelt wurden, eine sorgfältige DosisEinstellung mit Norspan erfolgen. Eine Dosisreduktion kann bei diesen Patienten erforderlich sein.

Norspan wird nicht zur Schmerzbehandlung unmittelbar postoperativ oder in anderen Situationen mit geringem therapeutischen Index empfohlen, oder wenn sich die Anforderungen an die Analgesie schnell verändern.

Buprenorphin kann bei Patienten mit einer Anamnese von Anfallsleiden die Krampfschwelle senken.

Schwere febrile Erkrankungen können die Resorptionsrate von Buprenorphin aus dem Norspan transdermalen Pflaster erhöhen.

Beim Menschen wurden mit Buprenorphin geringe euphorisierende Wirkungen beobachtet. Dies könnte zu einem gewissen Missbrauch des Präparates führen.

Endokrines System

Opioide können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- oder -Gonaden-Achse beeinflussen. Zu den Veränderungen, die sich zeigen, gehören ein Anstieg des Serumprolaktins und eine Abnahme von Plasma-Cortisol und Testosteron. Klinische Symptome können durch diese hormonellen Veränderungen manifest werden.

Norspan soll nicht in höheren Dosierungen als empfohlen angewendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneistoffe auf die Pharmakokinetik von Buprenorphin

Buprenorphin wird primär durch Glukuronidierung und im geringeren Maß (ca. 30%) durch CYP3A4 metabolisiert. Gleichzeitige Behandlung mit CYP3A4 Inhibitoren könnten deshalb zu höheren Plasmaspiegeln und damit einer stärkeren Wirkung des Buprenorphins führen.

Studien mit dem CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol zeigten keine klinisch relevante Erhöhung der maximalen Plasmakonzentration (C_{max}) oder gesamten Verfügbarkeit

(AUC) von Buprenorphin nach Behandlung mit Norspan in Kombination mit Ketoconazol gegenüber der Behandlung mit Norspan alleine.

Die Wechselwirkung von Buprenorphin mit CYP3A4-Enzyminduktoren wurde bislang nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Norspan und Enzyminduktoren (wie z. B. Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin und Rifampicin) kann potenziell zu erhöhter Clearance führen, die mit einer reduzierten Wirkung verbunden sein könnte.

Eine Abnahme der Leberdurchblutung, die durch bestimmte Allgemeinanästhetika (z. B. Halothan) und andere Arzneimittel induziert werden kann, kann die hepatische Elimination von Buprenorphin verlangsamen.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Norspan darf nicht gleichzeitig mit MAO-Hemmern oder bei Patienten angewendet werden, die in den vorausgegangenen 2 Wochen MAO-Hemmer erhalten haben (siehe Abschnitt 4.3).

Norspan sollte bei gleichzeitiger Verabreichung mit folgenden Arzneimitteln vorsichtig angewendet werden:

Serotonerge Arzneimittel wie MAO-Hemmer, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors, SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (Serotonin Norepinephrine Re-Uptake Inhibitors, SNRI) oder trizyklische Antidepressiva, da das Risiko eines Serotoninsyndroms, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, erhöht ist (siehe Abschnitt 4.4).

Andere ZNS-dämpfende Arzneimittel: andere Opioidderivate (Analgetika und Antitussiva, die z. B. Morphin, Dextropropoxyphen, Codein, Dextromethorphan oder Noscapin enthalten). Bestimmte Antidepressiva, sedierende H₁-Rezeptorantagonisten, Alkohol, Anxiolytika, Neuroleptika, Clonidin und verwandte Substanzen. Diese Kombinationen verstärken die ZNS-dämpfenden Wirkungen.

Die gleichzeitige Anwendung von Norspan und Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin) kann zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung, Koma oder Tod führen (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von Norspan und Anticholinergika oder Arzneimitteln mit anticholinergischer Wirkung (z. B. trizyklische Antidepressiva, Antihistaminika, Antipsychotika, Muskelrelaxantien, Antiparkinson-Arzneimitteln) kann zu verstärkten anticholinergen Nebenwirkungen führen.

Beruhigende Medikamente wie Benzodiazepine oder verwandte Medikamente erhöhen bei gleichzeitiger Einnahme das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund der additiven, ZNS dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Einnahme sollte begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Zu diesen Wirkstoffen gehören Sedativa oder Hypnotika, Vollnarkosemittel, andere Opioid-Analgetika, Phenothiazine, zentral wirkende Antiemetika, Benzodiazepine und Alkohol.

Bei typischen analgetischen Dosierungen wird Buprenorphin jedoch als reiner μ -Rezeptor-Agonist beschrieben. In klinischen Studien mit Norspan, wurden Patienten mit reinen μ -Opioid-Agonisten vorbehandelt (bis zu 90 mg orales Morphin oder orales Morphinäquivalent pro Tag) und dann auf Norspan umgestellt. Es gab keine Berichte von Entzugerscheinungen während der Umstellung vom Ausgangsopioid auf Norspan (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Norspan bei schwangeren Frauen vor. Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Buprenorphin passiert die Plazentaschranke und kann in so einem Fall, ebenso wie sein aktiver Metabolit Norbuprenorphin, in Serum, Harn und Mekonium von Neugeborenen detektiert werden.

Gegen Ende der Schwangerschaft können hohe Dosen von Buprenorphin auch nach kurzer Anwendungsdauer Atemdepressionen bei Neugeborenen hervorrufen. Die Langzeitanwendung von Buprenorphin während der Schwangerschaft kann bei Neugeborenen ein Opioid-Entzugssyndrom hervorrufen.

Norspan soll während der Schwangerschaft und von Frauen im gebärfähigen Alter ohne zuverlässige Verhütungsmethode nicht angewendet werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen rechtfertigt das potenzielle Risiko für den Fötus.

Stillzeit

Buprenorphin kann in die Muttermilch übergehen. Studien an Ratten haben gezeigt, dass Buprenorphin die Laktation hemmen kann. Verfügbare pharmakodynamische/toxikologische Daten bei Tieren zeigen die Ausscheidung von Buprenorphin in die Muttermilch (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene/Kleinkind kann nicht ausgeschlossen werden. Norspan sollte während des Stillens mit Vorsicht verwendet werden.

Fertilität

Daten über die Auswirkungen von Buprenorphin auf die Fertilität beim Menschen liegen nicht vor. In einer Fertilitäts- und frühen embryonalen Entwicklungsstudie konnten keine Auswirkungen auf die Parameter zur Reproduktion bei männlichen und weiblichen Raten festgestellt werden (siehe Abschnitt 5.3).

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

Norspan hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen. Norspan kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt insbesondere zu Behandlungsbeginn und im Zusammenwirken mit zentralwirksamen Mitteln, einschließlich Alkohol, Beruhigungsmitteln, Sedativa und Hypnotika. Eine

individuelle Empfehlung sollte vom behandelnden Arzt gegeben werden. Eine generelle Einschränkung ist nicht erforderlich in Fällen mit stabiler Dosierung.

Patienten, die am Beginn der Behandlung oder bei einer Titration zu höheren Dosen Nebenwirkungen bemerken (z. B. Bewusstseinsstörungen, Schwindel, verschwommenes Sehen), sollten bis zu 24 Stunden nach dem Entfernen des Pflasters nicht fahren oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen, die unter Norspan in der klinischen Anwendung beobachtet wurden, sind ähnlich, wie die bei anderen Opioid-Analgetika, z. B. Atemdepression (insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen) und Hypotonie (siehe Abschnitt 4.4).

Die folgenden Nebenwirkungen sind aufgetreten:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen

Selten: anaphylaktische Reaktion

Nicht bekannt: anaphylaktoide Reaktion

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Appetitverlust

Selten: Dehydrierung

Psychiatrische Störungen

Häufig: Verwirrtheit, Depression, Schlaflosigkeit, Nervosität, Angst

Gelegentlich: Schlafstörungen, Unruhe, Agitiertheit, euphorische Stimmung, Affektlabilität, Halluzinationen, Alpträume, verminderte Libido, Aggression

Selten: Psychose

Sehr selten: Arzneimittelabhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4), Stimmungsschwankungen

Nicht bekannt: Depersonalisation

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen, Schwindel, Somnolenz

Häufig: Tremor

Gelegentlich: Sedierung, Geschmacksstörungen, Dysarthrie, Hypoästhesie, Gedächtnisstörung, Migräne, Synkope, Koordinationsstörungen, Konzentrationsstörungen, Parästhesien

Selten: Gleichgewichtsstörungen, Sprechstörungen

Sehr selten: unwillkürliche Muskelkontraktionen
Nicht bekannt: Konvulsionen, Schlafapnoe, Hyperalgesie

Augenerkrankungen

Gelegentlich: trockenes Auge, verschwommenes Sehen
Selten: Sehstörungen, Lidödeme, Miosis

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Tinnitus, Vertigo
Sehr selten: Ohrschmerz

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Palpitationen, Tachykardie
Selten: Angina pectoris

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Hypotonie, Kreislaufkollaps, Hypertonie, Hitzegefühl
Selten: Vasodilatation, orthostatische Hypertonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Dyspnoe
Gelegentlich: Husten, keuchende oder pfeifende Atmung (Giemen), Schluckauf
Selten: Atemdepression, respiratorische Insuffizienz, Verschlechterung eines Asthmas, Hyperventilation, Rhinitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Sehr häufig: Verstopfung, Übelkeit, Erbrechen
Häufig: abdominale Schmerzen, Durchfall, Dyspepsie, Mundtrockenheit
Gelegentlich: Flatulenz
Selten: Dysphagie, Ileus
Nicht bekannt: Divertikulitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Nicht bekannt: Gallenkolik

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Juckreiz, Erytheme
Häufig: Ausschlag, Exantheme, Schwitzen
Gelegentlich: trockene Haut, Urtikaria
Selten: Gesichtsödeme
Sehr selten: Pustelbildung, Bläschenbildung
Nicht bekannt: Kontaktdermatitis, Hautverfärbung an der Applikationsstelle

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Muskelschwäche,
Gelegentlich: Myalgie, Muskelspasmen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Gelegentlich: Harninkontinenz, Harnverhalten, Miktionsstörung

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Erektionsstörungen, sexuelle Funktionsstörungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Reaktionen an der Applikationsstelle^{1*}

Häufig: Müdigkeit, Asthenie, periphere Ödeme

Gelegentlich: Ermüdung, Fieber, Anomalie des Muskeltonus (Rigor), Ödeme, Arzneimittelentzugssyndrom, Brustschmerz

Selten: grippeähnliche Symptome

Nicht bekannt: Arzneimittelentzugssyndrom bei Neugeborenen, Arzneimitteltoleranz

Untersuchungen

Gelegentlich: Alaninaminotransferase erhöht, Gewicht erniedrigt

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Gelegentlich: Verletzungen durch Unfälle, Stürze

¹ Inkludiert häufige Zeichen und Symptome von Kontaktdermatitis (irritativ oder allergisch): Erythem, Ödem, Pruritus, Ausschlag, Bläschen, schmerzhaftes Gefühl/Brennen an der Applikationsstelle.

* In einigen Fällen kam es zu verzögerten lokalen allergischen Reaktionen (allergische Kontaktdermatitis) mit deutlichen Zeichen einer Entzündung. Mechanische Verletzungen bei der Abnahme des Pflasters (z. B. Risswunde) sind bei Patienten mit empfindlicher Haut ebenfalls möglich. Eine chronische Entzündung kann zu langfristigen Folgeerscheinungen führen, wie etwa post-inflammatorische Hyper- und Hypopigmentierung sowie trockene und dicke schuppene Hautläsionen, die im Aussehen einer Narbe ähneln können. In solchen Fällen sollte die Behandlung mit Norspan beendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Norspan kann, auch in therapeutischen Dosen, zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen. Das Risiko für eine Arzneimittelabhängigkeit kann je nach individuellen Risikofaktoren des Patienten, Dosierung und Dauer der Opioidbehandlung variieren (siehe Abschnitt 4.4).

Buprenorphin hat ein geringes Abhängigkeitsrisiko. Nach Absetzen von Norspan sind Entzugssymptome unwahrscheinlich. Dies kann durch die sehr langsame Dissoziation von Buprenorphin vom Opioidrezeptor bedingt sein und die langsame Abnahme der Buprenorphin-Konzentrationen im Serum (gewöhnlich über einen Zeitraum von 30 Stunden nach Entfernen des letzten Pflasters). Nach Langzeitanwendung von Norspan können Entzugssymptome wie bei Opiatentzug jedoch nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Zur Symptomatik gehören Agitiertheit, Angst, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinesie, Tremor und Magen-Darm-Störungen.

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 Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen 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 Überdosierung

Es sind ähnliche Symptome wie bei anderen zentral wirksamen Analgetika zu erwarten. Dazu könnten Atemdepression inklusive Apnoe, Sedierung, Benommenheit, Übelkeit, Erbrechen, Herz-Kreislauf-Kollaps und ausgeprägte Miosis gehören.

Therapie einer Überdosierung

Alle Pflaster von der Haut des Patienten entfernen. Atemwege freimachen und freihalten, entsprechend der Symptomatik Atmung unterstützen oder kontrollieren und ausreichende Körpertemperatur und Flüssigkeitsbilanz aufrechterhalten. Sauerstoff, intravenöse Flüssigkeit, Vasopressoren und andere unterstützende Maßnahmen sollten entsprechend der Symptomatik eingesetzt werden.

Ein spezifischer Opioidantagonist wie Naloxon kann die Wirkungen von Buprenorphin aufheben, obwohl Naloxon weniger effektiv in der Aufhebung der Wirkungen von Buprenorphin als andere μ -Opioid-Agonisten ist. Die Behandlung soll mit einer kontinuierlichen, intravenösen Gabe von Naloxon in der üblichen Dosierung beginnen jedoch können höhere Dosierungen notwendig sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, Opioide.
ATC-Code: N02 AE01

Buprenorphin ist ein μ -Opioidagonist und wirkt als voller Agonist hinsichtlich einer Analgesie und als partieller Agonist hinsichtlich seiner atemdepressiven Eigenschaften. Es besitzt auch eine antagonistische Aktivität am κ -Opioidrezeptor.

Andere pharmakologische Wirkungen

In-vitro- und Tierstudien weisen auf verschiedene Wirkungen natürlicher Opioide, wie Morphin, auf Komponenten des Immunsystems hin; die klinische Bedeutung dieser Befunde ist unbekannt. Ob Buprenorphin, ein halbsynthetisches Opioid, ähnliche immunologische Wirkungen wie Morphin hat, ist unbekannt.

Wie andere Opioid-Analgetika hat Buprenorphin ein potenzielles Risiko einer Atemdepression. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass Buprenorphin in Bezug auf seine respirationsdepressive Wirkung ein partieller Agonist ist, und es wurde über einen Ceiling Effekt (keine weitere Wirkungssteigerung ab dieser Dosis) nach intravenösen

Dosen größer als 2 µg/kg Körpergewicht berichtet. Atemdepression scheint bei therapeutischen Dosen des transdermalen Präparats [bis zu 40 µg/h] selten aufzutreten.

Die Wirksamkeit wurde im Rahmen von sieben Phase-III-Pivotalstudien mit einer Dauer von bis zu 12 Wochen bei Patienten mit nicht-malignen Schmerzen unterschiedlicher Genese, u. a. bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Osteoarthritis und Rückenschmerzen, untersucht. Norspan führte zu einer klinisch signifikanten Senkung der Schmerzscores (etwa 3 Punkte auf der BS-11-Skala) und einer signifikant stärkeren Schmerzkontrolle als Placebo.

Auch eine offene Langzeit-Extensionsstudie (n=384) wurde bei Patienten mit nicht-malignen Schmerzen durchgeführt. Unter Langzeitgabe wurde eine Schmerzkontrolle bei 63 % der Patienten über sechs Monate, bei 39 % der Patienten über 12 Monate, 13 % der Patienten über 18 Monate und bei 6 % der Patienten über 21 Monate erreicht. Etwa 17 % der Patienten wurden unter der 5-mg-Dosis, 35 % unter der 10-mg-Dosis und 48 % unter der 20-mg-Dosis stabilisiert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es gibt Hinweise auf eine enterohepatische Rezirkulation.

Untersuchungen an trächtigen und nicht-trächtigen Ratten haben gezeigt, dass Buprenorphin sowohl die Blut-Hirn-Schranke als auch die Plazenta-Schranke passiert. Nach parenteraler Gabe waren die Konzentrationen im Gehirn (nur unverändertes Buprenorphin vorhanden) 2- bis 3-fach höher als nach oraler Gabe. Nach intramuskulärer oder oraler Verabreichung kumuliert Buprenorphin offenbar im Gastrointestinaltrakt des Fötus - vermutlich auf Grund der biliären Ausscheidung, da der enterohepatische Kreislauf noch nicht voll entwickelt ist.

Jedes Norspan-Pflaster gibt bis zu 7 Tage lang kontinuierlich Buprenorphin ab. Ein Steady-State wird während der ersten Applikation erreicht. Nach Entfernen des Norspan-Pflasters nehmen die Buprenorphin-Konzentrationen zunächst innerhalb von 12 Stunden um etwa 50% ab. Danach liegen die mittleren Eliminationshalbwertszeiten zwischen 30 und 45 Stunden.

Resorption:

Nach der Applikation von Norspan diffundiert Buprenorphin aus dem Pflaster durch die Haut. In klinischen pharmakologischen Studien betrug die mediane Zeit für Norspan 10 Mikrogramm/Stunde, bis zur Detektion nachweisbarer Buprenorphin-Konzentrationen (25 Pikogramm/ml) etwa 17 Stunden. Die Analyse des Buprenorphin-Restgehalts in Pflastern nach 7-tägiger Anwendung zeigt, dass etwa 15 % der ursprünglichen Beladung abgegeben wurden. Eine Studie zur Bioverfügbarkeit im Vergleich zur intravenösen Verabreichung bestätigt, dass diese Menge systemisch resorbiert wird. Die Buprenorphin-Konzentrationen im Blut bleiben während der 7-tägigen Applikation des Pflasters relativ konstant.

Applikationsstelle:

Eine Studie an gesunden Probanden wies nach, dass das pharmakokinetische Profil von Buprenorphin bei Abgabe aus Norspan ähnlich ist, wenn das Pflaster auf die

Außenseite des Oberarms, den oberen Brustkorb, den oberen Rücken oder seitlich am Brustkorb aufgeklebt wird (mittlere axilläre Linie, 5. Interkostalraum). Die Resorption variiert im gewissen Maße in Abhängigkeit von der Applikationsstelle und die Aufnahme ist maximal ca. 26 % höher bei Applikation auf den oberen Rücken im Vergleich zur Applikation seitlich am Brustkorb.

In einer Studie an gesunden Probanden, die Norspan wiederholt an derselben Stelle erhielten, zeigte sich eine fast doppelt so hohe Aufnahme von Buprenorphin verglichen mit einer 14-tägigen Ruhephase. Aus diesem Grund wird ein Wechsel der Applikationsstellen empfohlen. Ein neues Pflaster sollte erst nach 3 bis 4 Wochen wieder auf dieselbe Hautpartie geklebt werden.

In einer Studie an gesunden Probanden verursachte die Applikation eines Heizkissens direkt auf das transdermale Pflaster einen vorübergehenden Anstieg der Blutkonzentrationen von Buprenorphin um 26 bis 55 %. Die Konzentrationen normalisierten sich innerhalb von 5 Stunden nach Entfernung der Wärmequelle. Aus diesem Grund wird empfohlen, keine Wärmequellen wie Wärmflaschen, Heizkissen oder elektrische Heizdecken direkt mit dem Norspan-Pflaster in Kontakt zu bringen. Wird ein Heizkissen unmittelbar nach Entfernung des Norspan-Pflasters auf die Applikationsstelle gelegt, so verändert dies die Resorption aus dem Hautdepot nicht.

Verteilung:

Buprenorphin wird zu etwa 96 % an Plasmaproteine gebunden.

Studien mit intravenös appliziertem Buprenorphin zeigten ein großes Verteilungsvolumen; dies impliziert, dass es zu einer extensiven Verteilung von Buprenorphin kommt. In einer Studie mit intravenös verabreichtem Buprenorphin an gesunden Probanden betrug das Verteilungsvolumen im Steady-State 430 l; das große Verteilungsvolumen entspricht der Lipophilie des Arzneistoffes.

Nach intravenöser Anwendung werden Buprenorphin und seine Metabolite in die Galle sezerniert und innerhalb weniger Minuten in den Liquor cerebrospinalis verteilt. Die Buprenorphin-Konzentrationen im Liquor betragen etwa 15 % bis 25 % der gleichzeitig gemessenen Plasmakonzentrationen.

Biotransformation und Elimination:

Der Metabolismus von Buprenorphin in der Haut nach Applikation von Norspan ist vernachlässigbar gering. Nach transdermaler Applikation wird Buprenorphin über den hepatischen Metabolismus eliminiert und anschließend biliär und renal in Form löslicher Metaboliten ausgeschieden. Der hepatische Metabolismus, an dem die Enzyme CYP3A4 und UGT1A1/1A3 beteiligt sind, führt zu zwei primären Metaboliten, Norbuprenorphin beziehungsweise Buprenorphin-3-O-Glucuronid. Norbuprenorphin wird vor der Elimination glucuronidiert. Buprenorphin wird auch in den Fäzes ausgeschieden. In einer Studie bei postoperativen Patienten betrug die Gesamteliminationsrate von Buprenorphin etwa 55 l/Stunde.

Norbuprenorphin ist der einzige bekannte aktive Metabolit von Buprenorphin.

Wirkung von Buprenorphin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneistoffe

Basierend auf *in vitro* Studien mit humanen Mikrosomen und Hepatozyten hat Buprenorphin in Konzentrationen, wie sie durch das Norspan 20 Mikrogramm/h Pflaster erreicht werden nicht die Fähigkeit den durch die CYP450 Enzyme CYP1A2, CYP3A4 vermittelten Metabolismus zu inhibieren. Die Wirkung auf den Metabolismus durch CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19 wurde nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Es wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität oder generelle Fortpflanzungsleistung bei Ratten, die mit Buprenorphin behandelt wurden, beobachtet. In embryo-fötalen Entwicklungsstudien mit Buprenorphin die an Ratten und Kaninchen durchgeführt wurden, konnten keine embryo-/fetotoxischen Effekte beobachtet werden. Eine Studie zur pre- und postnatalen Entwicklungstoxizität mit Buprenorphin zeigte Jungtiersterblichkeit, verringertes Geburtsgewicht und gleichzeitig eine geringere Futteraufnahme bei den Muttertieren als auch klinische Symptome.

Genotoxizität

Eine Standardbatterie an Genotoxizitätstests zeigte, dass Buprenorphin nicht genotoxisch ist.

Kanzerogenität

Langzeituntersuchungen an Ratte und Maus ergaben keine für den Menschen relevanten Hinweise auf ein karzinogenes Potenzial.

Systemische Toxizität und dermale Toxizität

In Toxizitätsstudien bei Ratten, Kaninchen, Meerschweinchen, Hunden und Minipigs verursachte einmalige und mehrfache Norspan-Applikation nur minimale oder gar keine unerwünschten systemischen Effekte. Demgegenüber wurden bei allen untersuchten Spezies Hautirritationen beobachtet.

Die vorhandenen toxikologischen Daten wiesen nicht auf ein allergisierendes Potenzial der sonstigen Bestandteile der transdermalen Pflaster hin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Adhäsive Matrix (Buprenorphin enthaltend):

[(Z)-Octadec-9-en-1-yl]oleat (Oleyloleat)

Povidon K90

4-Oxopentansäure (Lävulinsäure)

Poly[acrylsäure-co-butylacrylat-co-(2-ethylhexyl)acrylat-co-vinylacetat] (5:15:75:5)
vernetzt (DuroTak 387-2054)

Adhäsive Matrix (ohne Buprenorphin):

Poly[acrylsäure-co-butylacrylat-co-(2-ethyl-hexyl)acrylat-co-vinylacetat] (5:15:75:5)
(DuroTak 387-2051)

Trennfolie zwischen den beiden adhäsiven Matrizes mit/ohne Buprenorphin:

Poly(ethylenterephthalat)-Folie

Abdeckgewebe (rückseitig):

(Poly(ethylenterephthalat)-Gewebe

*Abdeckfolie (vorderseitig/die adhäsive Buprenorphin enthaltende Matrix abdeckend)
(wird vor der Anwendung des Pflasters entfernt):*

Poly(ethylenterephthalat)-Folie, silikonisiert, einseitig mit Aluminium beschichtet

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Versiegelter kindersicherer Beutel

Ober- und Unterschicht des Siegelbeutels bestehen aus dem gleichen heißsiegelfähigen Laminat, bestehend aus (von außen nach innen) Papier, PET, Polyethylencopolymer, Aluminium und Poly(acrylsäure-co-ethylen)

Packungsgrößen: 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10 oder 12 transdermalen Pflastern.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Pflaster sollte nicht verwendet werden, wenn der Siegelbeutel nicht intakt ist.

Entsorgung nach Gebrauch:

Beim Wechseln des Norspan-Pflasters das gebrauchte Pflaster entfernen, mit der Klebeseite nach innen zusammenfallen und sicher und für Kinder unzugänglich entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mundipharma Ges.m.b.H.,
Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Norspan 5 Mikrogramm/h transdermales Pflaster: 1-26640

Norspan 10 Mikrogramm/h transdermales Pflaster: 1-26641

Norspan 20 Mikrogramm/h transdermales Pflaster: 1-26642

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

17.08.2006/16.07.2008

10. STAND DER INFORMATION

August 2024

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Suchtgift, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig

VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN

In Österreich: 2 transdermale Pflaster