

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Astec 35 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster
Astec 52,5 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster
Astec 70 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Astec 35 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster
Ein transdermales Pflaster enthält 20 mg Buprenorphin.
Wirkstoffhaltige Fläche: 25 cm²
Nominale Abgaberate: 35 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde (über einen Zeitraum von 72 Stunden).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 16 mg Sojaöl

Astec 52,5 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster
Ein transdermales Pflaster enthält 30 mg Buprenorphin.
Wirkstoffhaltige Fläche: 37,5 cm²
Nominale Abgaberate: 52,5 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde (über einen Zeitraum von 72 Stunden)

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 24 mg Sojaöl

Astec 70 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster
Ein transdermales Pflaster enthält 40 mg Buprenorphin.
Wirkstoffhaltige Fläche: 50 cm²
Nominale Abgaberate: 70 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde (über einen Zeitraum von 72 Stunden).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 32 mg Sojaöl

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Pflaster
Hautfarbenes, rechteckiges transdermales Pflaster mit vier abgerundeten Ecken mit der Aufschrift:

- Astec 35 Mikrogramm/Stunde Transdermales Pflaster:
Buprenorphin 35 µg/h
- Astec 52,5 Mikrogramm/Stunde Transdermales Pflaster:
Buprenorphin 52,5 µg/h
- Astec 70 Mikrogramm/Stunde Transdermales Pflaster:
Buprenorphin 70 µg/h

Jedes Pflaster ist einzeln in einem Beutel eingeschweißt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Mäßig starke bis starke Tumorschmerzen und starke Schmerzen bei ungenügender Wirksamkeit nicht-opioider Schmerzmittel.

Astec ist für die Behandlung von akuten Schmerzen nicht geeignet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Patienten über 18 Jahre

Die Dosierung von Astec soll grundsätzlich der Situation des einzelnen Patienten (Schmerzstärke, Leidensdruck, individuelle Reaktion) angepasst werden. Es ist jeweils die niedrigste ausreichend schmerzlindernde Dosierung anzustreben. Für eine entsprechend adaptive Behandlung stehen drei Stärken des transdermalen Pflasters zur Verfügung: Astec 35 Mikrogramm/h, Astec 52,5 Mikrogramm/h und Astec 70 Mikrogramm/h.

Behandlungsziele und Absetzen der Behandlung:

Vor Beginn der Behandlung mit Astec 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 Astec 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).

Wahl der Anfangsdosis:

Bei Patienten ohne vorherige Anwendung von Analgetika soll die Behandlung mit der niedrigsten Stärke des transdermalen Pflasters (Astec 35 Mikrogramm/h) begonnen werden.

Patienten die bereits mit einem Analgetikum der WHO-Stufe I (Nicht-Opioid) oder der WHO-Stufe II (schwach wirksames Opioid) behandelt wurden, sollen ebenfalls mit Astec 35 Mikrogramm/h beginnen. Gemäß den Empfehlungen der WHO kann abhängig von der medizinischen Gesamtsituation des Patienten die Einnahme eines Nicht-Opioid-Analgetikums beibehalten werden.

Bei Umstellung von einem Analgetikum der WHO-Stufe III (stark wirksames Opioid) auf Astec empfiehlt es sich zur Minimierung eines Schmerzrückfalls, bei der Wahl der initialen Stärke des transdermalen Pflasters die Vorbehandlung nach Art des Wirkstoffs, Art der Anwendung und der durchschnittlichen Tagesdosierung zu berücksichtigen.

Allgemein ist es empfehlenswert die Dosis individuell zu titrieren, indem mit der kleinsten Pflasterstärke (Astec 35 Mikrogramm/h) begonnen wird. Klinische Erfahrungen haben gezeigt, dass Patienten, die zuvor mit höheren Tagesdosen eines stark wirksamen Opioids behandelt wurden (in der Größenordnung von etwa 120 mg oral appliziertem Morphin), die Therapie auch mit der nächst größeren Pflasterstärke beginnen können (s. auch Abschnitt 5.1).

Um die individuelle Dosisfindung innerhalb einer angemessenen Zeit zu ermöglichen, sollten während der Dosistitration geeignete, schnell freisetzen Analgetika zur Verfügung gestellt werden.

Die erforderliche Dosisstärke von Astec muss auf die individuellen Bedürfnisse des einzelnen Patienten abgestimmt und regelmäßig überprüft werden.

Da die Buprenorphin-Konzentrationen im Serum sowohl bei nicht mit Analgetika vorbehandelten als auch bei derart vorbehandelten Patienten nach Applikation des ersten Astec transdermalen Pflasters langsam ansteigen, ist ein rascher Wirkungseintritt unwahrscheinlich. Eine erste Bewertung der schmerzlindernden Wirkung sollte aus diesem Grund erst nach den ersten 24 Stunden erfolgen.

Die analgetische Vormedikation (mit Ausnahme von transdermalen Opioiden) sollte nach Umstellung auf Astec über die ersten 12 Stunden in unveränderter Dosierung gegeben werden und bei Bedarf eine geeignete Zusatzmedikation in den folgenden 12 Stunden.

Dosistitrierung und Erhaltungstherapie

Astec sollte spätestens nach 72 Stunden (3 Tagen) ersetzt werden. Die Dosistitrierung sollte individuell durchgeführt werden, bis die analgetische Wirkung erreicht ist. Ist die Analgesie am Ende des ersten Applikationszeitraums unzureichend, kann die Dosis erhöht werden, entweder indem mehr als ein transdermales Pflaster der gleichen Stärke appliziert wird oder indem zur nächst höheren Pflasterstärke übergegangen wird. Unabhängig von der Pflasterstärke sollten gleichzeitig nicht mehr als zwei transdermale Pflaster angewendet werden.

Vor Applikation der nächst höheren Pflasterstärke von Astec sollte die Gesamtmenge an Opioiden, die gegebenenfalls zusätzlich zu dem bisherigen transdermalen Pflaster verabreicht wurde, bedacht werden. Das heißt die Gesamtmenge an benötigten Opioiden muss bedacht und die Dosierung muss entsprechend angepasst werden. Patienten, die während der Erhaltungstherapie einer zusätzlichen Analgetikagabe bedürfen (z. B. bei Durchbruchschmerzen), können alle 24 Stunden 1 bis 2 Sublingualtabletten mit jeweils 0,2 mg Buprenorphin zusätzlich zu dem transdermalen Pflaster einnehmen. Bei regelmäßiger Notwendigkeit von zusätzlich 0,4 mg bis 0,6 mg Buprenorphin Sublingual sollte die nächsthöhere Pflasterstärke eingesetzt werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Astec ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren noch nicht nachgewiesen worden. Daher wird die Anwendung von Astec in dieser Gruppe nicht empfohlen.

Ältere Patienten

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

Patienten mit Niereninsuffizienz

Da sich die Pharmakokinetik von Buprenorphin bei Nierenversagen nicht verändert, ist die Anwendung bei Niereninsuffizienz, einschließlich Dialysepatienten, möglich.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Buprenorphin wird in der Leber metabolisiert. Die Intensität und Dauer seiner Wirkung kann bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen verändert sein. Daher sollten solche Patienten bei Behandlung mit Astec sorgfältig überwacht werden.

Art der Anwendung

Astec soll auf nicht gereizte, gereinigte, unbehaarte, flache Hautpartien und nicht auf Hautstellen mit größeren Narben aufgebracht werden. Vorzugsweise erfolgt die Applikation am Oberkörper, auf der oberen Rückenpartie bzw. unterhalb des Schlüsselbeins auf der Brust. Eventuell vorhandene Haare sollen nicht rasiert, sondern mit einer Schere entfernt werden. Falls die Applikationsstelle gereinigt werden muss, soll dies mit Wasser geschehen. Dabei dürfen weder Seife noch andere Reinigungsmittel benutzt werden. Auf die für das Aufkleben des transdermalen Pflasters ausgewählte Hautstelle sollen keine Dermatika aufgetragen werden, die das Kleben von Astec beeinträchtigen könnten.

Die Haut muss vor der Applikation vollkommen trocken sein. Astec soll unmittelbar nach dem Herausnehmen aus dem Beutel appliziert werden. Nach Entfernung der vorderseitigen Abdeckfolie wird das transdermale Pflaster mit der flachen Hand ca. 30 Sekunden fest auf die gewählte Hautstelle gepresst. Das transdermale Pflaster wird durch Baden, Duschen oder Schwimmen nicht beeinträchtigt. Es darf jedoch keiner starken Hitze ausgesetzt werden (z.B. Sauna, Infrarotbestrahlung).

Astec soll kontinuierlich bis zu 3 Tage getragen werden. Nachdem das vorangegangene transdermale Pflaster entfernt wurde, ist ein neues Astec Pflaster an einer anderen Stelle anzubringen. Bevor auf dieselbe Hautstelle wieder ein neues transdermales Pflaster appliziert wird, sollte mindestens 1 Woche vergangen sein.

Dauer der Anwendung

Astec sollte auf keinen Fall länger als therapeutisch unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine länger dauernde Schmerzbehandlung mit Astec erforderlich erscheint, sollte sorgfältig und in kurzen Abständen regelmäßig überprüft werden (gegebenenfalls durch Einlegen von Anwendungspausen), ob und inwieweit ein medizinisches Erfordernis weiterbesteht.

Absetzen von Astec

Nach Entfernen von Astec fällt die Buprenorphin-Konzentration im Serum kontinuierlich ab, wodurch die schmerzlindernde Wirkung noch über einen bestimmten Zeitraum erhalten bleibt. Dies muss bedacht werden, wenn nach Astec ein anderes Opioid angewendet werden soll. Allgemein gilt, dass ein nachfolgendes Opioid nicht innerhalb der nächsten 24 Stunden nach Absetzen von Astec angewendet werden darf. Derzeit liegen nur sehr wenige Informationen über die Initialdosis eines anderen Opioids nach Absetzen von Astec vor.

4.3 Gegenanzeigen

Astec darf nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Buprenorphin, Soja, Erdnuss oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei opioidabhängigen Patienten und zur Behandlung bei Drogensubstitution
- bei Krankheitszuständen, bei denen eine schwergradige Störung des Atemzentrums und der Atemfunktion vorliegt oder sich entwickeln kann
- bei Patienten, die MAO-Hemmer erhalten oder innerhalb der letzten 2 Wochen erhalten haben (siehe Abschnitt 4.5)
- bei Patienten mit Myasthenia gravis
- bei Patienten mit Delirium tremens
- in der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Astec darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit akuter Alkoholintoxikation, zerebralen Anfallsleiden, Kopfverletzung, Schock, Bewusstseinsstörungen unbekannter Genese und bei Zuständen mit erhöhtem Hirndruck ohne Möglichkeit der Beatmung.

Buprenorphin verursacht gelegentlich eine Atemdepression. Bei Patienten mit eingeschränkter Atemfunktion bzw. unter gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die auch eine Atemdepression auslösen können, soll Astec nur mit Vorsicht angewendet werden.

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:

Die gleichzeitige Anwendung von Astec 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 den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Astec zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, 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 überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Astec können sich eine Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit und eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln. Die wiederholte Anwendung von Astec 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 Astec 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 Astec 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.

Nach einer Langzeitanwendung von Astec können jedoch Entzugssymptome, die einem Opiatentzug ähnlich sind, nicht völlig ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.8). Diese Symptomatik umfasst: Erregung, Angst, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinesie, Zittern und gastro-intestinale Beschwerden.

Buprenorphin wird in der Leber metabolisiert. Die Intensität und Dauer seiner Wirkung kann bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen verändert sein. Daher sollten solche Patienten bei Behandlung mit Astec einer sorgfältigen Kontrolle unterliegen.

Die Anwendung von Astec kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Schlafbezogene Atmungsstörungen

Opioide können schlafbezogene Atmungsstörungen 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 sollte eine Verringerung der Opioidgesamtdosis in Betracht gezogen werden.

Kinder und Jugendliche

Da Astec bei Patienten, die jünger als 18 Jahre sind, bisher nicht untersucht wurde, wird eine Anwendung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Patienten mit Fieber / äußere Wärmeeinwirkung

Fieber und äußere Wärmeeinwirkung können zu einer erhöhten Hautpermeabilität führen. Bei Anwendung von Astec können in solchen Situationen theoretisch die Buprenorphin-Konzentrationen im Serum erhöht sein. Bei Patienten mit Fieber bzw. anderweitig verursachter erhöhter Hauttemperatur sollte deshalb bei Behandlung mit Astec auf evtl. verstärkte Opioidreaktionen geachtet werden.

Serotoninsyndrom

Die gleichzeitige Anwendung von Astec 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 umfassen unter anderem Veränderungen des Gemütszustandes, autonome Instabilität, neuromuskuläre Auffälligkeiten und/oder gastrointestinale Symptome.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Gabe von MAO-Hemmstoffen innerhalb der letzten 14 Tage vor einer Gabe des Opioids Pethidin sind lebensbedrohliche Wechselwirkungen beobachtet worden, die das Zentralnervensystem sowie Atmungs- und Kreislauffunktion betrafen. Dieselben Wechselwirkungen mit MAO-Hemmstoffen sind bei Astec nicht auszuschließen (siehe Abschnitt 4.3).

Bei gemeinsamer Anwendung von Astec mit anderen Opioiden, Anästhetika, Hypnotika, Sedativa, Antidepressiva, Neuroleptika und generell mit Arzneimitteln, die dämpfende Wirkungen auf Atmung und zentrales Nervensystem haben, kann es zur gegenseitigen Verstärkung von ZNS-Effekten kommen. Dies gilt auch für die Anwendung mit Alkohol.

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen, verwandten Arzneimitteln und Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin) kann zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung, Koma oder Tod führen (siehe Abschnitt 4.4). Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Astec und Anticholinergika oder Arzneimitteln mit anticholinerger Wirkung (z. B. trizyklische Antidepressiva, Antihistaminika, Antipsychotika, Muskelrelaxantien, Antiparkinson-Arzneimitteln) kann zu verstärkten anticholinergen Nebenwirkungen führen.

Bei gemeinsamer Anwendung mit CYP 3A4 Inhibitoren oder Induktoren kann die Wirksamkeit von Astec gesteigert (Inhibitoren) oder gemindert (Induktoren) sein.

Astec 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).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Buprenorphin-Pflastern bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Gegen Ende der Schwangerschaft können hohe Dosen von Buprenorphin auch nach kurzer Anwendungsdauer eine Atemdepression bei Neugeborenen induzieren.

Die Anwendung von Buprenorphin über längere Zeit während der letzten drei Schwangerschaftsmonate kann bei Neugeborenen ein Entzugssyndrom hervorrufen.

Daher ist die Anwendung von Astec während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Stillzeit

Buprenorphin wird beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden.

Studien an Ratten haben gezeigt, dass Buprenorphin die Laktation hemmen kann. Astec sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Der Einfluss von Buprenorphin auf die menschliche Fertilität ist nicht bekannt. Buprenorphin hatte in Tierversuchen keinen Einfluss auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Astec hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Astec 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 trifft insbesondere zu Behandlungsbeginn, im Falle von Dosierungsänderungen sowie im Zusammenwirken mit anderen zentral wirksamen Mitteln, einschließlich Alkohol, Beruhigungsmitteln, Sedativa und Hypnotika, zu.

Patienten, die aus zuvor genannten Gründen Anzeichen für ein beeinträchtigtes Reaktionsvermögen, wie z. B. Schwindel, Müdigkeit, verschwommenes Sehen oder Doppelt-Sehen, zeigen, sollten während der Anwendung und für mindestens 24 Stunden nach Entfernen des transdermalen Pflasters kein Fahrzeug fahren oder Maschinen bedienen.

Patienten, die stabil auf eine bestimmte Dosis eingestellt sind, sind diesbezüglich nicht eingeschränkt, wenn die oben genannten Symptome nicht auftreten.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach der Anwendung von Buprenorphin-Pflastern in klinischen Studien und im Rahmen der Überwachung nach Markteinführung berichtet.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

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

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

Sehr selten ($< 1/10.000$)

nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

a) Die am häufigsten berichteten systemischen Nebenwirkungen waren Übelkeit und Erbrechen.

b) Von lokalen Nebenwirkungen wurden am häufigsten Erytheme und Juckreiz gemeldet.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: schwere allergische Reaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Appetitverlust

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Verwirrtheit, Schlafstörungen, Unruhe

Selten: Psychotomimetische Effekte (z. B. Halluzinationen, Angstzustände, Alpträume), Libidoverminderung

Sehr selten: Abhängigkeit, Stimmungsschwankungen

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen

Gelegentlich: Sedierung, Somnolenz
Selten: Konzentrationsstörungen, Sprachstörung, Taubheitsgefühl, Gleichgewichtsstörungen, Parästhesien (z. B. Hautprickeln und brennende Hautirritationen)
Sehr selten: Faszikuläre Muskelzuckungen, Geschmacksstörungen

Augenerkrankungen

Selten: Sehstörungen, verschwommenes Sehen, Lidödeme
Sehr selten: Miosis

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Sehr selten: Ohrenschmerzen

Herz- und Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Kreislaufstörungen (wie Hypotonie oder in seltenen Fällen Kreislaufkollaps)
Selten: Hitzegefühl

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Dyspnoe
Selten: Eingeschränkte Atemtätigkeit (Atemdepression)
Sehr selten: Rasches Atmen (Hyperventilation), Schluckauf

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit
Häufig: Erbrechen, Verstopfung
Gelegentlich: Mundtrockenheit
Selten: Sodbrennen
Sehr selten: Brechreiz

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Erytheme, Juckreiz
Häufig: Exantheme, Schwitzen
Gelegentlich: (Rash) Ausschlag
Selten: Urtikaria
Sehr selten: Pusteln, Bläschen
Nicht bekannt: Kontaktdermatitis, Hautverfärbung an der Anwendungsstelle

Erkrankungen der Nieren- und Harnwege

Gelegentlich: Harnverhaltung, Miktionsstörungen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Erektionsschwäche

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Ödeme, Müdigkeit
Gelegentlich: Abgeschlagenheit
Selten: Entzugerscheinungen*, Reaktionen am Verabreichungsort
Sehr selten: Thoraxschmerz

*siehe Abschnitt c)

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Astec 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).

- c) In einigen Fällen traten verzögert allergische Reaktionen mit deutlichen Entzündungszeichen auf. In diesen Fällen sollte die Behandlung mit Astec beendet werden.

Buprenorphin hat ein geringes Abhängigkeitsrisiko. Nach Absetzen von Astec sind Entzugssymptome unwahrscheinlich, da Buprenorphin sehr langsam von den Opiatrezeptoren dissoziiert und die Buprenorphin-Konzentrationen im Serum kontinuierlich abnehmen (gewöhnlich über einen Zeitraum von 30 Stunden nach Entfernen des letzten transdermalen Pflasters). Nach Langzeitanwendung von Astec können Entzugssymptome wie bei Opiatentzug jedoch nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Zur Symptomatik gehören Unruhe, Angst, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinesie, Zittern und Magen-Darmstörungen.

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

Buprenorphin besitzt eine große therapeutische Breite. Da Buprenorphin kontrolliert in kleinen Mengen in den Blutkreislauf abgegeben wird, ist es unwahrscheinlich, dass hohe bzw. toxische Buprenorphin-Konzentrationen im Blut auftreten. Die maximale Buprenorphin-Konzentration im Serum nach Applikation von Astec 70 Mikrogramm/h transdermales Pflaster ist um das 6-fache niedriger als nach intravenöser Applikation der therapeutischen Dosis von 0,3 mg Buprenorphin.

Symptome

Grundsätzlich treten nach einer Buprenorphin-Überdosis ähnliche Symptome auf, wie sie auch bei anderen zentralwirksamen Analgetika (Opioide) zu erwarten sind. Sie umfassen Atemdepression, Sedierung, Somnolenz, Übelkeit, Erbrechen, Kreislaufkollaps und ausgeprägte Miosis.

Behandlung

Es sind die allgemeinen Notfallmaßnahmen anzuwenden. Die Atemwege sind freizuhalten (Aspiration!), Atmung und Kreislauf entsprechend den Symptomen aufrecht zu erhalten. Die Möglichkeiten, die durch Buprenorphin hervorgerufene Atemdepression durch Naloxon aufzuheben, sind begrenzt. Hierzu ist Naloxon in hohen Dosen als wiederholter Bolus oder als Infusion zu verabreichen (z. B. mit einem Bolus (intravenös) zu Beginn von 1-2 mg. Nach Erreichen eines adäquaten antagonistischen Effekts wird die Anwendung einer Infusion empfohlen, um die Plasmalevel von Naloxon aufrecht zu erhalten). Eine ausreichende Ventilation muss daher jedenfalls sichergestellt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opioide, Oripavin-Derivate.

ATC-Code: N02AE01

Buprenorphin ist ein stark wirksames Opioid mit agonistischer Aktivität am μ -Opioidrezeptor und antagonistischer Aktivität am kappa-Opioidrezeptor. Die Eigenschaften von Buprenorphin scheinen

vergleichbar mit denen von Morphin, die Substanz weist jedoch spezifische pharmakologische und klinische Besonderheiten auf.

Darüber hinaus muss der Einfluss zahlreicher Faktoren wie z. B. Indikation, klinische Situation, Applikationsweg und interindividuelle Variabilität auf die analgetische Wirksamkeit bei einem Vergleich verschiedener Analgetika berücksichtigt werden.

In der täglichen klinischen Praxis werden unterschiedliche Opioide mittels einer relativen Potenz eingeordnet, obwohl dies eine starke Vereinfachung darstellt.

Die relative Wirksamkeit von Buprenorphin in verschiedenen Darreichungsformen und in unterschiedlichen klinischen Bedingungen wurde in der Literatur wie folgt beschrieben:

- Morphin p.o.: BUP i.m. wie 1 : 67 – 150
(Einzeldosis, Akutschmerzmodell)
- Morphin p.o.: BUP s.l. wie 1 : 60 – 100
(Einzeldosis, Akutschmerzmodell; Mehrfachdosis, chronischer Schmerz, Tumorschmerz)
- Morphin p.o.: BUP TTS wie 1 : 75 – 115
(Mehrfachdosis, chronischer Schmerz)

Abkürzungen:

p.o. = oral; i.m. = intermuskulär; s.l. = sublingual; TTS = transdermal; BUP = Buprenorphin

Die Nebenwirkungen sind denen anderer starker Opioid-Analgetika vergleichbar. Das Abhängigkeitspotential von Buprenorphin scheint niedriger als das von Morphin.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

a) Allgemeine Eigenschaften des Wirkstoffs

Die Bindung von Buprenorphin an Plasmaproteine beträgt etwa 96%.

Buprenorphin wird in der Leber zu N-Dealkylbuprenorphin (Norbuprenorphin) und glukuronidierten Metaboliten verstoffwechselt. 2/3 des Wirkstoffs werden unverändert mit den Fäzes ausgeschieden und 1/3 als Konjugate von unverändertem oder dealkyliertem Buprenorphin über die Harnwege. Es gibt Hinweise auf eine enterohepatische Rezirkulation.

Untersuchungen an trächtigen und nicht-trächtigen Ratten haben gezeigt, dass Buprenorphin sowohl die Blut-Hirnschranke als auch die Plazentaschranke passiert. Nach parenteraler Gabe waren die Konzentrationen im Gehirn (nur unverändertes Buprenorphin vorhanden) 2-3-fach höher als nach oraler Gabe.

Nach intramuskulärer bzw. oraler Verabreichung kumulierte Buprenorphin offenbar im Gastrointestinaltrakt des Fötus – vermutlich aufgrund der biliären Ausscheidung, da der enterohepatische Kreislauf nicht entwickelt ist.

b) Eigenschaften von Buprenorphin-Pflastern bei gesunden Probanden

Nach Applikation von Astec wird Buprenorphin über die Haut aufgenommen. Die kontinuierliche Abgabe von Buprenorphin in den Kreislauf erfolgt durch kontrollierte Freisetzung aus dem anhaftenden Polymer-Matrixsystem.

Nach der ersten Applikation von Buprenorphin-Pflastern steigt die Buprenorphin-Konzentration im Plasma langsam an und erreicht die minimal-effektive Konzentration von 100 pg/ml nach 4 bis 12 Stunden. In Studien an gesunden Probanden mit dem 35 Mikrogramm/h Buprenorphin-Pflaster wurde eine durchschnittliche $C_{\max}$ von 273 pg/ml und eine durchschnittliche $t_{\max}$ von 34 Stunden ermittelt; bei Studien mit dem 70 Mikrogramm/h Buprenorphin-Pflaster wurde eine durchschnittliche maximale Konzentration $C_{\max}$ von 425 pg/ml und eine durchschnittliche $t_{\max}$ von 29 h ermittelt. In einer

Freiwilligenstudie wurden 35 Mikrogramm/h Buprenorphin-Pflaster und 70 Mikrogramm/h Buprenorphin-Pflaster im Cross-Over-Design untersucht. Diese Studie zeigte Dosisproportionalität der beiden Wirkstärken.

Nach Entfernen von Buprenorphin-Pflastern fielen die Buprenorphin-Konzentrationen im Plasma kontinuierlich ab mit einer Halbwertszeit von etwa 25 h (im Mittel 24-27 Stunden). Die kontinuierliche Resorption von Buprenorphin aus dem Hautdepot führt zu einer langsameren Elimination als nach intravenöser Gabe.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Standarduntersuchungen zur Toxikologie ergaben keine Hinweise auf ein besonderes Gefahrenpotential für den Menschen. In Studien mit wiederholter Gabe von Buprenorphin bei Ratten wurde eine reduzierte Körpergewichtszunahme beobachtet.

Studien zur Fertilität und allgemeinen Reproduktionsfähigkeit an Ratten zeigten keine nachteiligen Effekte. Untersuchungen an Ratten und Kaninchen haben Hinweise auf Fetotoxizität und einen erhöhten Postimplantationsverlust ergeben, wenn auch nur bei maternal toxischen Dosen.

Studien an Ratten haben ein vermindertes intrauterines Wachstum, Entwicklungsverzögerungen einiger neurologischer Funktionen und eine hohe peri-postnatale Sterblichkeit der Neugeborenen nach Behandlung der Muttertiere während der Trächtigkeit bzw. der Laktation ergeben.

Es liegen Hinweise vor, dass Geburtsschwierigkeiten und eine reduzierte Milchproduktion zu diesen Effekten beigetragen haben. Anzeichen für Embryotoxizität einschließlich Teratogenität gab es weder bei Ratten noch bei Kaninchen.

Untersuchungen in-vitro und in-vivo zum mutagenen Potenzial von Buprenorphin zeigten keine klinisch relevanten Effekte.

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Adhäsive Matrix mit Wirkstoff:

Styren-Butadien-Styren (SBS) und Styren-Butadien Blockcopolymer, Kolophonium Harz, Antioxidans (2,4-Bis(1,1-Dimethylethyl)phenyl phosphit (3:1); Tris(2,4-Di-Tert-Butylphenyl)phosphate), Aloe Vera Blätterextrakt Öl (enthält auch raffiniertes Sojaöl und all-rac- α -Tocopherolacetat (Ph.Eur.))

Trägerschicht: Pigmentiertes Polyethylen, thermoplastisches Harz und aluminiumbedampftes überzogenes Polyester, blaue Beschriftungstinte

Abziehfolie mit Abziehhilfe: Polyesterfilm, einseitig silikonisiert (wird vor dem Aufkleben abgezogen)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern

Nicht einfrieren

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jedes transdermale Pflaster ist mit einer losen silikonisierten PETP Folie bedeckt und einzeln in einem Siegelbeutel verpackt. Der Beutel besteht aus PETP, Aluminiumfolie und Polyethylen.

Die Packungen enthalten 4, 5, 8, 10, 16 oder 24 (6x4) einzeln versiegelte transdermale Pflaster.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gebro Pharma GmbH
6391 Fieberbrunn
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

35 Mikrogramm/h: 1-29773

52,2 Mikrogramm/h: 1-29772

70 Mikrogramm/h: 1-29771

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

28.10.2010/18.02.2014

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2024.

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Suchtgift, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig