

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TEMGESIC 0,3 mg Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Ampulle mit 1 ml Injektionslösung enthält 0,3 mg Buprenorphin entsprechend 0,324 mg Buprenorphinhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose Flüssigkeit
pH 3,5 bis 5,5

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung starker und sehr starker Schmerzzustände, z.B. postoperativer und posttraumatischer Schmerzen, Schmerzen bei Herzinfarkt und Neoplasmen;
- Erzielung von Schmerzfreiheit im Rahmen der Prämedikation;
- Neuroleptanalgesie und ihre verschiedenen Varianten, wie z. B. Neuroleptanästhesie (Foldes), und analgetische Anästhesie (De Castro), wobei TEMGESIC mit den üblichen Mitteln (d.s. u.a. Droperidol, Benzodiazepine, Stickoxydul, Muskelrelaxantien; siehe Abschnitte 4.4 und 4.5) zu kombinieren ist.

TEMGESIC 0,3 mg Injektionslösung wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (siehe Abschnitt 4.2).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung ist an die Stärke der Schmerzen und die individuelle Empfindlichkeit des Patienten anzupassen. Eine Tagesmaximaldosis von 5 mg soll nicht überschritten werden, da eine Steigerung der analgetischen Wirkung nicht zu erwarten ist.

Bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren

Schmerzzustände

Die Einzeldosis beträgt 1-2 Ampullen (= 0,3 mg-0,6 mg) TEMGESIC. Die Wirkung tritt nach ca. 15-30 Minuten nach der intramuskulären Gabe ein, nach intravenöser Gabe schneller. Die Wirkung hält 6-8 Stunden an. Falls erforderlich können 1-2 Ampullen alle 6-8 Stunden injiziert werden. Wird bei dieser Dosierung jedoch keine Schmerzfreiheit erzielt, kann die Dosis erhöht werden. Bei schweren chronischen Schmerzen (z. B. maligner Genese) soll die Dosierung der Schmerzintensität angepasst und nach festem Zeitschema verabreicht werden. Bei älteren und leichtgewichtigen Patienten reicht häufig schon die Injektion 1/2 Ampulle TEMGESIC zur Schmerzlinderung aus.

Prämedikation

1 Ampulle intramuskulär 1 Stunde vor der Operation.

Neuroleptanalgesie

Details betreffend Technik und Dosierung sind der Spezialliteratur zu entnehmen.

Bei Kindern unter 12 Jahren

TEMGESIC Ampullen können auch bei Kindern angewendet werden, wobei sich die Dosierung nach dem Körpergewicht richtet. Es sollen 3-6 µg/kg Körpergewicht, bei unzureichender Wirkung maximal bis 9 µg/kg Körpergewicht, alle 6-8 Stunden verabreicht werden. Über die Anwendung bei Kleinkindern unter 6 Monaten liegen keine klinischen Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 4.3).

Bestimmte Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Da die Pharmakokinetik von Buprenorphin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verändert sein kann, ist bei diesen Patienten unter Umständen eine niedrigere Anfangsdosis und eine vorsichtige Dosistitration erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zur intramuskulären oder langsamen intravenösen Anwendung. TEMGESIC wird intramuskulär oder langsam (über mindestens 2 Minuten) intravenös injiziert. Da die versehentliche intraarterielle Anwendung von Präparaten, die nicht ausdrücklich zur intraarteriellen Therapie empfohlen werden, zu Schäden führen kann, weisen wir vorsorglich darauf hin, dass die Applikation von TEMGESIC nach der gegebenen Vorschrift gewährleistet sein muss.

Behandlungsziele und Absetzen der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Temgesic 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 Temgesic 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).

Anwendungsdauer

Temgesic soll nicht länger als notwendig angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

TEMGESIC Ampullen dürfen nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, bei Kleinkindern unter 6 Monaten, bei körperlicher Abhängigkeit von Opioiden sowie bei Patienten mit manifesten Atemfunktionsstörungen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Die gleichzeitige Anwendung von TEMGESIC und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel 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 TEMGESIC zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet

wird, ist die niedrigste wirksame Dosis zu verwenden und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich zu halten. Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung zu überwachen. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Schlafbezogene Atemstörungen

Opioide können schlafbezogene Atemstörungen einschließlich zentraler Schlafapnoe (ZSA) 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.

Atemdepression

Wie bei anderen stark wirksamen Opioiden kann innerhalb des empfohlenen Dosisbereichs bei Patienten unter therapeutischen Dosen von TEMGESIC eine klinisch bedeutsame Atemdepression auftreten. Bei eingeschränkter Atemfunktion (Asthma bronchiale, Emphysebronchitis) darf TEMGESIC nur unter besonderer Überwachung angewendet werden. TEMGESIC ist mit Vorsicht bei Patienten mit beeinträchtigter Atemfunktion (z. B. chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Asthma, Cor pulmonale, verringerte Atemreserve, Hypoxie, Hyperkapnie oder vorbestehende Atemdepression) anzuwenden. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn TEMGESIC Patienten verabreicht wird, die Arzneimittel mit zentral dämpfender/atemdepressiver Wirkung gegenwärtig einnehmen oder vor kurzem angewendet haben (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten mit körperlichen und/oder den oben genannten pharmakologischen Risikofaktoren ist eine Überwachung erforderlich, und es kann eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden.

Serotoninsyndrom

Die gleichzeitige Anwendung von TEMGESIC 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.

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Temgesic können sich eine Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit und eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln. Die wiederholte Anwendung von Temgesic 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 Temgesic kann es zu einer Überdosierung und/oder zum Tod kommen. Das Risiko, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln, ist bei Patienten mit 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 Temgesic 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.

Ein abruptes Absetzen der Behandlung wird nicht empfohlen, da es zu einem verzögert auftretenden Entzugssyndrom kommen kann. Bei hierfür empfänglichen Patienten kann eine Abhängigkeit zur Selbstmedikation mit buprenorphinhaltigen Arzneimitteln führen, obwohl die Schmerzzustände nicht länger bestehen. Patienten dürfen die vom Arzt verordnete Dosierung von TEMGESIC nicht überschreiten und es ist ihnen dringend anzuraten, mit ihrem Arzt in Verbindung zu treten, wenn gegenwärtig weitere verschreibungspflichtige Arzneimittel angewendet oder für die künftige Anwendung verordnet werden.

Anwendung bei opioidabhängigen Patienten

TEMGESIC kann Entzugssymptome bei opioidabhängigen Patienten hervorrufen, die Opioid-Vollagonisten wie Methadon oder Heroin erhalten. In gleicher Weise sollte TEMGESIC als Analgetikum nur mit Vorsicht bei Personen verschrieben werden, die bekannterweise Missbrauch betreiben oder bei Patienten mit Opioidabhängigkeit in der Anamnese. Der gegenwärtig bestehende Ausprägungsgrad der Abhängigkeit sollte bei Patienten mit nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch und Missbrauch von Opioiden in der Anamnese vor einer Behandlung mit TEMGESIC beurteilt werden.

Beeinträchtigte Leberfunktion

Der Einfluss einer beeinträchtigten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Buprenorphin wurde in einer Anwendungsbeobachtung untersucht. Da Buprenorphin überwiegend in der Leber verstoffwechselt wird, wurden bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung erhöhte Plasmaspiegel von Buprenorphin beobachtet. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer durch erhöhte Buprenorphinkonzentration verursachte Toxizität oder Überdosierung überwacht werden. TEMGESIC sollte bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

Nierenerkrankungen

Bei der Gesamtclearance von Buprenorphin spielt die renale Elimination eine relativ kleine Rolle (~30 %), so dass auf Grund der Nierenfunktion in der Regel keine Dosisanpassung erforderlich ist. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kommt es zu einer Anreicherung von Buprenorphin-Metaboliten. Bei der Behandlung von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist Vorsicht angezeigt (CLcr < 30 ml/min).

Anwendung bei ambulanten Patienten

Buprenorphin kann die mentalen oder körperlichen Fähigkeiten beeinträchtigen, die für potenziell gefährliche Tätigkeiten erforderlich sind, wie z. B. Steuern eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen. Die Patienten sind entsprechend zu warnen.

Kardiovaskuläre Wirkungen

Buprenorphin kann bei einigen Patienten eine geringe Senkung der Pulsfrequenz und des Blutdrucks hervorrufen. Wie andere Opioide kann Buprenorphin bei ambulanten Patienten eine orthostatische Hypotonie hervorrufen.

Kopfverletzungen und erhöhter intrakranieller Druck

Wie andere stark wirksame Opioide kann Buprenorphin möglicherweise den Liquordruck erhöhen und sollte mit Vorsicht bei Patienten mit Kopfverletzungen, intrakraniellen Läsionen und anderen

Zuständen mit möglicher Erhöhung des Liquordrucks angewendet werden. Bei Patienten mit erhöhtem Schädelinnendruck ist die Anwendung besonders kritisch abzuwägen, da starke Analgetika den intrakraniellen Druck erhöhen bzw. die Beurteilung des klinischen Zustandes stören können. Buprenorphin kann Miosis und Veränderungen des Bewusstseinszustands verursachen, die eine Beurteilung durch den Patienten beeinträchtigt.

Akute abdominale Erkrankungen

Wie bei anderen μ -Opioidrezeptor-Agonisten könnte die Gabe von Buprenorphin die Diagnose und den Verlauf bei Patienten mit akuten abdominalen Erkrankungen verschleiern.

Monoaminoxidase-Hemmer (MAOIs)

Aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen, welche bei Substanzen der gleichen Substanzklasse wie Buprenorphin berichtet wurden, sollte die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin und MAO-Hemmern innerhalb der vorausgegangenen zwei Wochen vermieden werden.

Allgemeine Warnhinweise für die Arzneimittelklasse der Opioide

Bei Patienten mit folgenden Erkrankungen ist eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung erforderlich:

- Myxödem oder Hypothyreoidismus
- Nebenniereninsuffizienz (z. B. Morbus Addison)
- ZNS-Depression oder Koma
- toxische Psychosen
- Prostatahypertrophie oder Harnleiterstenose
- akute Alkoholkrankheit
- Delirium tremens
- Kyphoskoliose
- Vorsicht bei älteren oder geschwächten Patienten.

Die Anwendung des Arzneimittels TEMGESIC kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bekanntermaßen wird durch Halothan die hepatische Clearance herabgesetzt. Nachdem die hepatische Elimination eine relativ große Rolle (~70 %) bei der Gesamtclearance von Buprenorphin spielt, könnten bei der Anwendung zusammen mit Halothan niedrigere Initialdosen und vorsichtige Dosistitration erforderlich sein. In einem Fall wurde über eine mögliche Interaktion von intravenös verabreichtem Buprenorphin und intravenös verabreichtem Triflupromazin berichtet, die zu einem Herzkreislauf-Stillstand führte.

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von TEMGESIC zusammen mit:

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel

Es traten einige Todesfälle und Koma auf, wenn Suchtkranke gleichzeitig Buprenorphin und Benzodiazepine missbräuchlich anwendeten. Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sind zu begrenzen (siehe Abschnitt 4.4). Diese Kombination muss insbesondere in den Fällen vermieden werden, in denen ein Missbrauchsrisiko besteht. Patienten dürfen Benzodiazepine nur wie ärztlich verordnet gleichzeitig mit diesem Arzneimittel anwenden (siehe Abschnitt 4.4). Alkoholische Getränke oder alkoholhaltige Arzneimittel

Buprenorphin sollte nicht zusammen mit alkoholischen Getränken oder Alkohol enthaltenden Arzneimitteln eingenommen werden. Durch Alkohol wird die sedierende Wirkung von Buprenorphin verstärkt (siehe Abschnitt 4.7).

Weitere zentral dämpfende/atemdepressive Substanzen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Temgesic und anderen zentral wirkenden Arzneimitteln, einschließlich Alkohol, sollte eine Potenzierung von ZNS-Wirkungen in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

Zu den zentral dämpfenden Substanzen zählen andere Opioid-Derivate (wie z. B. Methadon, Analgetika, Antitussiva), Anästhetika, Phenothiazine, andere Tranquilizer und sedierende Schlafmittel, bestimmte Antidepressiva, sedierende H1-Rezeptorantagonisten, Barbiturate, andere Anxiolytika als Benzodiazepine, Neuroleptika, Clonidin und verwandte Substanzen.

Das verminderte Niveau der Aufmerksamkeit kann dazu führen, dass das Lenken eines Fahrzeugs und die Nutzung von Maschinen gefährlich werden.

Serotonerge Arzneimittel

Serotonerge Arzneimittel wie selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors, SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (Serotonin Norepinephrine Re-Uptake Inhibitors, SNRI) oder trizyklische Antidepressiva weisen bei gleichzeitiger Anwendung ein erhöhtes Risiko auf, dass das Serotoninsyndrom auftritt, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, erhöht ist (siehe Abschnitt 4.4).

Anticholinerge Arzneimittel

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

Naltrexon

Naltrexon ist ein Opioidantagonist der die pharmakologischen Wirkungen von Buprenorphin blockieren kann. Bei Patienten, die derzeit mit Naltrexon behandelt werden, können die beabsichtigten therapeutischen Wirkungen von Buprenorphin möglicherweise nicht erzielt werden. Bei Patienten, die eine physische Abhängigkeit von den Buprenorphin-Wirkungen entwickelt haben, kann es zum plötzlichen Einsetzen von Opioidentzugssymptomen kommen.

Weitere Opioidanalgetika

Die schmerzhemmende Wirkung vollagonistischer Opioide könnte durch kompetitive Rezeptorblockade durch den partiellen Agonisten Buprenorphin reduziert werden. Bei Patienten, die eine physische Abhängigkeit von Vollagonisten entwickelt haben, könnte die Gabe des partiellen Agonisten Buprenorphin Entzugserscheinungen hervorrufen (siehe auch Abschnitt 4.4.).

CYP3A4-Hemmer

Nachdem der Metabolismus von Buprenorphin über das Isozym CYP3A4 erfolgt, könnte die gleichzeitige Gabe von CYP3A4-Inhibitoren zu einer herabgesetzten Clearance von Buprenorphin führen. Eine engmaschige Überwachung ist daher bei Patienten erforderlich, die Buprenorphin gleichzeitig mit CYP3A4-Inhibitoren wie Macrolid-Antibiotika (z. B. Erythromycin), Antimykotika der Azol-Klasse (z. B. Ketoconazol) oder Protease-Hemmern (z. B. Ritonavir) erhalten. Vorsicht ist

angeraten bei der Gabe von TEMGESIC an Patienten, die diese Arzneimittel anwenden, und es sollten gegebenenfalls Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden.

CYP3A4-Induktoren

CYP3A4-Induktoren wie Phenobarbital, Rifampicin, Carbamazepin und Phenytoin, induzieren den Metabolismus und können zu einer erhöhten Clearance von Buprenorphin führen. Vorsicht ist angeraten bei der Gabe von TEMGESIC an Patienten, die diese Arzneimittel anwenden, und es sollten gegebenenfalls Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden.

Monoaminoxidase-Hemmer (MAOIs)

Anhand der Erfahrungen mit Morphin muss bei gleichzeitiger Anwendung von MAO-Hemmern mit Buprenorphin theoretisch mit lebensbedrohlichen Wechselwirkungen (Hirn-, Atem- und Kreislaufunktionsstörungen) im Sinn eines Serotoninsyndromes gerechnet werden. Die Kombination soll bis 2 Wochen nach Absetzen der MAO-Hemmer vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden und kontrollierten Studien zu Schwangeren vor. Niedrig dosierte Buprenorphin-Präparate dürfen während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus überwiegt. Gegen Ende der Schwangerschaft kann die Gabe hoher Dosen auch nach kurzer Anwendungsdauer zu einer Atemdepression des Neugeborenen führen. Während des letzten Schwangerschaftstrimesters kann die chronische Anwendung von Buprenorphin für ein Entzugssyndrom bei Neugeborenen verantwortlich sein. Buprenorphin darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Analyse unbedingt erforderlich erscheint. Dabei muss eine engmaschige Überwachung der Schwangeren, des Fetus und des Neugeborenen durch den Arzt erfolgen.

Stillzeit

Da Buprenorphin und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen, soll Buprenorphin nicht während der Stillzeit angewendet werden.

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

Niedrig dosiertes Buprenorphin kann – insbesondere bei gleichzeitigem Konsum von Alkohol oder der Anwendung von zentral dämpfenden Substanzen – zu Benommenheit führen. Beim Führen eines Fahrzeugs und dem Bedienen von Maschinen ist Vorsicht angeraten (siehe Abschnitt 4.5).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien wurden als sehr häufig auftretende Nebenwirkungen Sedierung, Vertigo, Schwindelgefühl und Übelkeit beobachtet. Müdigkeit und Schlaf, aus dem der Patient leicht geweckt werden kann, können vor allem bei Anwendung in der postoperativen Phase auftreten.

Initial kann es zu Kreislaufdysregulation (insbesondere Blutdruckabfall und Bradykardie) kommen. Es wird daher empfohlen, dass der Patient nach der Verabreichung 1-2 Stunden ruht.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) aufgrund einer Buprenorphin Therapie sind im Folgenden tabellarisch dargestellt. Die Tabelle basiert auf Nebenwirkungen, die während klinischer Studien und/oder nach Markteinführung berichtet wurden.

Alle Nebenwirkungen werden nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt: 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 ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die Häufigkeit von berichteten Nebenwirkungen bei der Anwendung nach Markteinführung kann nicht bestimmt werden, da sie aus Spontanmeldungen stammen. Folglich wird die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen als „nicht bekannt“ bezeichnet.

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeitsreaktionen	Anaphylaktischer Schock*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				Verminderter Appetit	
Psychiatrische Erkrankungen			Verwirrheitszustände, Euphorische Stimmung, Nervosität, Depression, Psychotische Störung, Halluzination, Depersonalisierung, Arzneimittelabhängigkeit	Dysphorie, Agitiertheit	
Erkrankungen des Nervensystems	Sedierung Schwindel	Kopfschmerzen	Dysarthrie, Parästhesie, Koma, Tremor, Schläfrigkeit	Krampfanfälle, Anomale Koordination	
Augenerkrankungen		Miosis	Verschwommene Sehen, Doppelsehen, Beeinträchtigung des Sehvermögens, Konjunktivitis		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Drehschwindel		Tinnitus		
Herzerkrankungen			Tachykardie, Bradykardie, Cyanose, Atrioventrikulärer Block zweiten Grades		

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Gefäßkrankungen		Hypotonie	Hypertonie Blässe		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Hypoventilation	Dyspnoe, (Atemnot) Apnoe (Atemstillstand), Atemdepression* *		Bronchospasmus*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen	Mundtrockenheit, Obstipation, Dyspepsie, Flatulenz	Diarrhö	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hyperhidrosis	Juckreiz, Hautausschlag	Urtikaria	Angioneurotisches Ödem (Quincke-Ödem)*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnretention		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Asthenie, Erschöpfung, Unwohlsein		Unwirksamkeit des Arzneimittels Arzneimittelwechselwirkung

*Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungsmeldungen beträgt weniger als 1 % der Meldungen während der Marktbeobachtung.

In einem Fall wurde nach i.v. Verabreichung eine schwere anaphylaktoide Reaktion beobachtet.

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Temgesic 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).

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, Traisengasse 5, 1200 Wien, Österreich, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, www.basg.gv.at anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Buprenorphin hat aufgrund seiner partiellen Opioid-agonistischen/antagonistischen Eigenschaften eine hohe Sicherheitsbreite. Besonders bei nichttoleranten Personen (v. a. Kindern) können jedoch bereits bedrohliche Vergiftungen (Intoxikationen) durch therapeutische Dosen hervorgerufen werden. Auch wenn die antagonistische Aktivität von Buprenorphin sich bei Dosen manifestieren kann, die etwas über dem empfohlenen therapeutischen Bereich liegen, könnten Dosen im empfohlenen

therapeutischen Bereich unter gewissen Umständen eine klinisch bedeutsame Atemdepression hervorrufen (siehe Abschnitt 4.4).

Symptome

Im Fall einer Überdosierung ist vor allem auf eine Atemdepression zu achten. Am häufigsten kommt es zu einer Miosis; aber auch Erbrechen, Kopfschmerzen, Harn- und Stuhlverhaltung werden häufig beobachtet. Zu einem späteren Zeitpunkt kann es aufgrund des Sauerstoffmangels zu Zyanose und Kreislaufkollaps kommen, Benommenheit, Koma mit Areflexie und Atemlähmung können auftreten. Trotz der allgemein großen therapeutischen Breite von Buprenorphin kann es nach parenteraler Anwendung schon geringer therapeutischer Dosen gelegentlich zu Atemdepression kommen. Eine Überdosierung der Sublingualtabletten ist wenig wahrscheinlich. Sollte es dennoch dazu kommen, ist mit verstärkten Nebenwirkungen zu rechnen. Das Risiko schwerer Nebenwirkungen ist aufgrund der raschen Metabolisierung des Wirkstoffs über die Leber (First-Pass-Effekt) gering, wenn Sublingualtabletten geschluckt werden.

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung ist der kardiale und respiratorische Zustand des Patienten engmaschig zu überwachen und es sind entsprechende unterstützende Maßnahmen einzuleiten: Nach einer standardmäßigen Intensivversorgung sind die Symptome der Atemdepression zu behandeln. Offene Atemwege und unterstützende oder kontrollierte künstliche Beatmung müssen sichergestellt werden. Bei Erbrechen ist darauf zu achten, dass es zu keiner Aspiration des Erbrochenen kommt. Der Patient sollte in eine Einrichtung verbracht werden, die mit einer kompletten Apparatur zur Wiederbelebung ausgerüstet ist. Die Anwendung eines Opioidantagonisten, d. h. Naloxon wird trotz des im Vergleich zur Wirkung bei Opioid-Vollagonisten möglicherweise mäßigen Effekts bei der Behebung der Atemsymptome durch Buprenorphin empfohlen. Naloxon könnte zur Behebung der durch Buprenorphin hervorgerufenen Atemdepression nicht wirksam sein. Daher sollte die primäre Behandlung der Überdosierung die Wiederherstellung einer angemessenen Atemtätigkeit, im Bedarfsfall durch mechanische Unterstützung, sein. Bei der Festlegung der Behandlungsdauer und der medizinischen Überwachung, die zur Behebung der Auswirkungen einer Überdosis erforderlich sind, ist die lange Wirkdauer von Buprenorphin zu berücksichtigen. Naloxon kann schneller als Buprenorphin ausgeschieden werden, was zu einem erneuten Auftreten der zuvor kontrollierten Symptome der Buprenorphin-Überdosis führen kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, Opioide, Oripavin-Derivate;
ATC Code: N02A E01

Wirkmechanismus

Buprenorphin ist ein starkes, zentral wirkendes Analgetikum mit opioidagonistischen und -antagonistischen Eigenschaften. Als partieller μ (mu)-Opioidrezeptor-Agonist führt die chronische Anwendung zu einer Abhängigkeit vom Opioid-Typ, allerdings auf einem niedrigeren Level als bei einer Substanz mit vollagonistischer Wirkung, wie z. B. Morphin. Die analgetische Wirkung beruht auf der Interaktion mit spezifischen Opioidrezeptoren (im Wesentlichen μ -Rezeptoren) im Zentralnervensystem.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die lange Wirkdauer von 6-8 Stunden wird durch die hohe Lipophilie und durch die hohe Affinität zu den Opioidrezeptoren erklärt. Buprenorphin wirkt außerdem antitussiv und atemdepressorisch. Wird Buprenorphin nach reinen Opioidagonisten eingesetzt, so kann bei hohen Dosen der antagonistische

Effekt zum Tragen kommen, d. h. die Wirkungen der Agonisten, wie z. B. Morphin, können abgeschwächt oder aufgehoben und durch die Wirkungen von TEMGESIC ersetzt werden, da TEMGESIC den reinen Agonisten vom Rezeptor verdrängen kann. Dies gilt jedoch nur bei sehr hohen Dosierungen; im normalen therapeutischen Bereich stehen genügend freie Rezeptoren zur Verfügung, sodass keine Verdrängung stattfindet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Buprenorphin wird nach intramuskulärer gut resorbiert. Die analgetische Wirkung setzt nach parenteraler Gabe innerhalb von 10-30 Minuten ein, erreicht nach 60-120 Minuten ihr Maximum und hält 6-8 Stunden an.

Biotransformation

Buprenorphin wird durch Dealkylierung und Glukuronidierung in der Leber abgebaut.

Elimination

Unverändertes Buprenorphin und die Metabolite werden nach parenteraler Gabe innerhalb von 7 Tagen zu etwa 70 % über die Faeces ausgeschieden. Die langsame fäkale Exkretionsrate lässt auf das Bestehen eines enterohepatischen Kreislaufs schließen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

In Toxizitätsstudien bei Mäusen und Ratten wurden folgende LD₅₀-Werte für Buprenorphin ermittelt:

Tierart	Applikationsart	LD ₅₀ (mg/kg)	
		männlich	weiblich
Maus	i.v.	24 (21-27)	29 (26-31)
	i.p.	97 (84-112)	90 (65-125)
	oral	261 (234-291)	260 (233-304)
Ratte	i.v.	38 (28-51)	31 (26-37)
	i.p.	197 (145-277)	207 (168-255)
	oral	> 600	> 600

Der Tod trat meistens 24 Stunden nach der Verabreichung als Folge der Atemdepression ein. Nach subkutaner Injektion konnten weder bei der Maus (bis 300 mg/kg) noch bei der Ratte (bis 600 mg/kg) LD₅₀-Werte ermittelt werden. Buprenorphin besitzt eine große therapeutische Breite: Nach intravenöser und intraperitonealer Gabe beträgt der therapeutische Index (LD₅₀/ED₅₀) 3166 bzw. 12313.

Subakute Toxizität

Die orale oder buccale Verabreichung von bis zu täglich 80 mg/kg Buprenorphin über einen Monat führte bei Ratten, Hunden und der Hälfte der Affen zu einer verminderten Gewichtszunahme. Behandlungsbedingte Todesfälle traten nicht ein. Einflüsse auf die hämatologischen oder biochemischen Parameter wurden nicht beobachtet. Leber und Nieren der behandelten Tiere waren leichter als die der Kontrolltiere. Diese Wirkung war nicht dosisabhängig und der verminderten Gewichtszunahme proportional. Die nach dem Töten der Tiere vorgenommenen makroskopischen und histologischen Untersuchungen ergaben keine pathologischen Veränderungen, die auf die Verabreichung des Buprenorphins zurückgeführt werden könnten.

Chronische Toxizität

Die intramuskuläre Verabreichung von täglich 100 µg/kg, 1 mg/kg und 5 mg/kg an Wistar-Ratten über 6 Monate verursachte eine dosisabhängige Verringerung der Körpergewichtszunahme und eine Zunahme des aggressiven Verhaltens. Post mortem wurden keine makroskopischen Veränderungen nachgewiesen. Die histologische Untersuchung zeigte nur lokale Nekrosen an den Injektionsstellen. Auch bei Pavianen führte die tägliche Gabe von 50 µg/kg, 500 µg/kg und 5 mg/kg intramuskulär über 6 Monate zu lokalen Nekrosen an den Injektionsstellen. Bis auf die lokale Gewebedegeneration fanden sich keine weiteren auf die Substanz zurückzuführenden Befunde.

Reproduktionstoxikologie

Bei trächtigen Ratten (6.-15. Tag der Tragezeit) und Kaninchen (6.-18. Tag der Tragezeit) erzeugten 0,05 mg/kg oder 0,5 mg/kg täglich keine ungünstigen Befunde. Die Erhöhung der täglichen Dosis auf 5 mg/kg verursachte bei beiden Spezies einen erhöhten Präimplantationsverlust und eine verringerte Gewichtszunahme der Jungen während der ersten drei Lebenstage. In einer peri- und postnatalen Studie bekamen Ratten vom 15. Tag der Tragezeit an und während der Laktation täglich 0,05, 0,5 oder 5,0 mg/kg Buprenorphin intramuskulär. Es wurde ein dosisabhängiger Rückgang der Überlebensrate der Jungen beobachtet (Kontrollen 88 %, niedrige Dosis 74 %, mittlere Dosis 71 % und höchste Dosis 37 %). Bei den mit der niedrigen Dosis behandelten Tieren traten keine unerwünschten Wirkungen auf. Bei der höchsten Dosis, die etwa das 100fache der therapeutischen Dosis betrug, war die Wurfdauer verlängert und die Gewichtszunahme der Mütter nach der Geburt geringer als üblich.

Mutagenes und tumorigenes Potenzial

Buprenorphin wurde *in-vivo* und *in-vitro* ausreichend bezüglich mutagener Wirkungen geprüft. Die durchgeführten Tests ergaben keinen relevanten Hinweis auf eine mutagene Wirkung. Langzeituntersuchungen an Ratte und Maus ergaben keine für den Menschen relevanten Hinweise auf ein kanzerogenes Potenzial.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glucose-Monohydrat,
Salzsäurelösung zur pH-Einstellung,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Nur zur Einmalentnahme. Restmengen sind zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
Ampulle im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Injektionslösung ist in Ampullen Typ I – Flintglas abgefüllt und in Packungen zu 5 Ampullen erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

EUMEDICA Pharmaceuticals GmbH
Basler Straße 126
DE-79540 Lörrach
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.-Nr.: 17.876

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. März 1984
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. November 2011

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

SG, Rezept- und apothekenpflichtig