

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Buprenorphin 1A Pharma 35 Mikrogramm/h – transdermales Pflaster
Buprenorphin 1A Pharma 52,5 Mikrogramm/h – transdermales Pflaster
Buprenorphin 1A Pharma 70 Mikrogramm/h – transdermales Pflaster

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Buprenorphin 1A Pharma 35 Mikrogramm/h – transdermales Pflaster:
Jedes transdermale Pflaster mit einer wirkstoffhaltigen Fläche von 25 cm² enthält 20 mg Buprenorphin und setzt 35 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde frei.

Buprenorphin 1A Pharma 52,5 Mikrogramm/h – transdermales Pflaster:
Jedes transdermale Pflaster mit einer wirkstoffhaltigen Fläche von 37,5 cm² enthält 30 mg Buprenorphin und setzt 52,5 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde frei.

Buprenorphin 1A Pharma 70 Mikrogramm/h – transdermales Pflaster:
Jedes transdermale Pflaster mit einer wirkstoffhaltigen Fläche von 50 cm² enthält 40 mg Buprenorphin und setzt 70 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde frei.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Pflaster

Das Arzneimittel besteht aus einem wirkstoffhaltigen transdermalen Pflaster, das in ein übergroßes hautfarbenes Deckpflaster ohne Wirkstoff integriert ist. Die Form des transdermalen Pflasters ist rechteckig mit abgerundeten Ecken. Das transdermale Pflaster enthält folgende Aufschrift:

Buprenorphinum 35 µg/h
Buprenorphinum 52,5 µg/h
Buprenorphinum 70 µg/h

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Buprenorphin 1A Pharma ist für die Behandlung akuter Schmerzen nicht geeignet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Patienten über 18 Jahre

Die Dosierung soll 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: Buprenorphin 1A Pharma 35 Mikrogramm/h, Buprenorphin 1A Pharma 52,5 Mikrogramm/h und Buprenorphin 1A Pharma 70 Mikrogramm/h.

Wahl der Anfangsdosis

Bei Patienten ohne vorherige Anwendung von Analgetika soll die Behandlung mit der niedrigsten Stärke des transdermalen Pflasters (Buprenorphin 1A Pharma 35 Mikrogramm/h) begonnen werden. Bei Vorbehandlung mit einem Analgetikum der WHO-Stufe I (Nichtopioid) oder der WHO-Stufe II (schwach wirksames Opioid) soll ebenfalls zu Beginn Buprenorphin 1A Pharma 35 Mikrogramm/h gewählt werden. Gemäß den Empfehlungen der WHO kann abhängig von der medizinischen Gesamtsituation des Patienten die Einnahme eines Nichtopioid-Analgetikums beibehalten werden.

Bei Umstellung von einem Analgetikum der WHO-Stufe III (stark wirksames Opioid) auf Buprenorphin 1A Pharma empfiehlt es sich zur Minimierung einer Versorgungslücke, 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 (Buprenorphin 1A Pharma 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 höheren Pflasterstärke beginnen können (siehe auch Abschnitt 5.1).

Um die individuelle Dosisfindung innerhalb einer angemessenen Zeit zu ermöglichen, muss während der Dosistitration geeignete schnell freisetzende Analgetika verfügbar gemacht werden.

Die erforderliche Dosisstärke von Buprenorphin 1A Pharma transdermalen Pflastern 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 Buprenorphin 1A Pharma transdermalen Pflasters langsam ansteigen, ist ein rascher Wirkungseintritt unwahrscheinlich. Eine erste Bewertung der schmerzlindernden Wirkung kann aus diesem Grund erst nach 24 Stunden erfolgen.

Das vorher angewendete Analgetikum (mit Ausnahme von transdermalen Opioiden) muss nach Umstellung auf Buprenorphin 1A Pharma über die ersten 12 Stunden in unveränderter Dosierung gegeben werden und geeignete Zusatzmedikation in den folgenden 12 Stunden bedarfsorientiert.

Dosistitration und Erhaltungstherapie

Das Buprenorphin 1A Pharma transdermale Pflaster muss spätestens nach 96 Stunden (4 Tagen) ersetzt werden. Zur Vereinfachung der Anwendung kann der Pflasterwechsel zweimal in der Woche an festen Zeitpunkten, z. B. jeden Montagmorgen und jeden Donnerstagabend, durchgeführt werden. Die Dosistitration ist individuell durchzuführen, 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 nächsthöheren Pflasterstärke übergegangen wird. Unabhängig von der Pflasterstärke dürfen gleichzeitig nicht mehr als zwei transdermale Pflaster angewendet werden.

Vor Applikation der nächsthöheren Pflasterstärke von Buprenorphin 1A Pharma muss 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 eine zusätzliche Analgetikagabe benötigen (z. B. bei Schmerzspitzen), können z. B. alle 24 Stunden 1 - 2 Sublingualtabletten mit jeweils 0,2 mg Buprenorphin zusätzlich zu dem transdermalen Pflaster einnehmen. Bei regelmäßiger Notwendigkeit von zusätzlich 0,4 - 0,6 mg Buprenorphin sublingual kann die nächsthöhere Pflasterstärke eingesetzt werden.

Dauer der Anwendung

Buprenorphin 1A Pharma darf auf keinen Fall länger als therapeutisch unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine länger dauernde Schmerzbehandlung mit Buprenorphin erforderlich ist, muss sorgfältig und in regelmäßigen Abständen überprüft werden (gegebenenfalls durch Einlegen von Anwendungspausen), ob und in welchem Umfang eine weitere Behandlung erforderlich ist.

Absetzen von Buprenorphin 1A Pharma

Nach Entfernen des transdermalen Pflasters fällt die Buprenorphin-Konzentration im Serum kontinuierlich ab, wodurch die schmerzlindernde Wirkung noch über einen bestimmten Zeitraum erhalten bleibt. Dies muss bedacht werden, wenn im Anschluss an die Therapie mit Buprenorphin 1A Pharma ein anderes Opioid angewendet werden soll. Allgemein gilt, dass ein nachfolgendes Opioid nicht innerhalb der nächsten 24 Stunden nach Absetzen von Buprenorphin 1A Pharma angewendet werden darf. Derzeit liegen nur sehr wenige Informationen über die Initialdosis eines anderen Opioids nach Absetzen von Buprenorphin-haltigen transdermalen Pflastern vor.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von Buprenorphin 1A Pharma erforderlich.

Niereninsuffizienz

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

Leberinsuffizienz

Buprenorphin wird in der Leber metabolisiert. Die Intensität und Dauer seiner Wirkung kann bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen verändert sein. Daher müssen solche Patienten bei Behandlung mit Buprenorphin-haltigen transdermalen Pflastern einer sorgfältigen Kontrolle unterliegen.

Kinder und Jugendliche

Da Buprenorphin-haltige transdermale Pflaster bei Patienten unter 18 Jahren nicht untersucht wurden, wird eine Anwendung von Buprenorphin 1A Pharma in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Transdermale Anwendung.

Das transdermale Pflaster 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 beziehungsweise 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. Die Anwendung von Dermatika, die das Kleben des transdermalen Pflasters auf der ausgewählten Hautstelle beeinträchtigen könnten, ist zu vermeiden.

Die Haut muss vor der Applikation vollkommen trocken sein. Das transdermale Pflaster soll unmittelbar nach Entnahme aus dem Beutel appliziert werden. Nach Entfernung der Schutzfolie wird das transdermale Pflaster mit der flachen Hand ca. 30 Sekunden fest auf die gewählte Hautstelle gepresst. Das Pflaster wird durch Baden, Duschen oder Schwimmen nicht beeinflusst.

Das transdermale Pflaster soll kontinuierlich bis zu 4 Tage getragen werden. Nachdem das vorangegangene transdermale Pflaster entfernt wurde, ist ein neues transdermales Pflaster an einer anderen Stelle anzubringen. Bevor auf dieselbe Hautstelle wieder ein neues transdermales Pflaster appliziert wird, muss mindestens 1 Woche vergangen sein.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Risiko bei gleichzeitiger Anwendung mit Sedativa wie Benzodiazepinen oder ähnlichen Substanzen:

Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin und Sedativa wie Benzodiazepinen oder ähnlichen Substanzen, kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung von Sedativa auf jene Patienten zu beschränken, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn für die Verschreibung von Buprenorphin zeitgleich mit anderen Sedativa entschieden wird, ist die niedrigste wirksame Dosierung anzuwenden und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich zu halten (siehe auch allgemeine Dosierempfehlung in Abschnitt 4.2).

Die Patienten sind eng auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und einer Sedierung zu überwachen. Es wird stark empfohlen, die Patienten und ihre Betreuungspersonen (wenn zutreffend) auf diese Symptome hinzuweisen (siehe Abschnitt 4.5).

Buprenorphin hat ein wesentlich niedrigeres Abhängigkeitspotenzial als reine Opioid-Agonisten. In Studien mit Buprenorphin an gesunden Probanden und Patienten wurden keine Entzugsreaktionen beobachtet. Nach einer Langzeitanwendung von Buprenorphin 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 gastrointestinale Beschwerden.

Bei Patienten, die Opiode missbräuchlich anwenden, kann die Substitution mit Buprenorphin Entzugserscheinungen verhindern. Dies hat gelegentlich zu einem Buprenorphin-Missbrauch geführt. Bei Patienten mit Neigung zu Arzneimittel-/Drogenmissbrauch ist deshalb entsprechende Vorsicht geboten.

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

Patienten mit Fieber/äußere Wärmeeinwirkung

Fieber und äußere Wärmeeinwirkung können zu einer erhöhten Hautpermeabilität führen. Bei Anwendung von Buprenorphin 1A Pharma können in solchen Situationen theoretisch die Buprenorphin-Konzentrationen im Serum erhöht sein. Bei Patienten mit Fieber bzw. anderweitig verursachter erhöhter Hauttemperatur muss deshalb bei Behandlung mit dem transdermalen Pflaster auf eventuell verstärkte Opioidreaktionen geachtet werden. Das transdermale Pflaster darf keiner starken Hitze ausgesetzt werden (z.B. Sauna, Infrarotbestrahlung).

Doping-Warnung: Die Anwendung dieses Arzneimittels kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung dieses Arzneimittels zu Dopingzwecken stellt ein erhebliches Gesundheitsrisiko dar.

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 Buprenorphin nicht auszuschließen (siehe Abschnitt 4.3).

Bei gemeinsamer Anwendung von Buprenorphin mit anderen Opioiden, Anästhetika, Hypnotika, Sedativa (siehe Abschnitt unten), 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 ähnliche Arzneimittel:

Die gleichzeitige Anwendung von Sedativa wie Benzodiazepinen oder ähnlichen Arzneimitteln erhöht das Risiko einer Sedierung, Atemdepression, eines Komas oder Todes aufgrund des additiven ZNS-unterdrückenden Effekts. Die Dosierung und die Dauer der gleichzeitigen Anwendung muss limitiert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gemeinsamer Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren kann die Effektivität von Buprenorphin gesteigert (Inhibitoren) oder gemindert (Induktoren) sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Buprenorphin-haltigen transdermalen Pflastern bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle 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 langfristige Anwendung von Buprenorphin während der letzten drei Schwangerschaftsmonate kann bei Neugeborenen ein Entzugssyndrom hervorrufen. Daher wird die Anwendung von Buprenorphin 1A Pharma während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, nicht empfohlen.

Stillzeit

Buprenorphin wird beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden. Bei Ratten wurde gezeigt, dass Buprenorphin die Laktation hemmen kann. Buprenorphin 1A Pharma darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Für den Menschen liegen keine Daten über die Wirkung von Buprenorphin auf die Fertilität vor. Ein Einfluss von Buprenorphin auf die Fertilität von Tieren ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Buprenorphin-haltige transdermale Pflaster haben einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Buprenorphin-haltige transdermale Pflaster können auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit beeinflussen, 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 entsprechende Anzeichen zeigen (wie z. B. Schwindel, Müdigkeit, verschwommenes Sehen oder Doppelt-Sehen), dürfen während der Anwendung von Buprenorphin 1A Pharma und bis zu 24 Stunden nach Entfernen des transdermalen Pflasters weder ein Fahrzeug führen noch Maschinen bedienen.

Treten die oben erwähnten Symptome nicht auf, so sind Patienten, deren Dosierung stabil eingestellt ist, nicht unbedingt in ihrer Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen eingeschränkt.

4.8 Nebenwirkungen

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

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)

Die am häufigsten berichteten systemischen Nebenwirkungen waren Übelkeit und Erbrechen.

Die am häufigsten berichteten lokalen Nebenwirkungen waren Erytheme und Juckreiz.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

| System- organklasse | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich | Selten | Sehr selten |
|--|-----------------------|----------------------------------|---|--|--|
| Erkrankungen des Immunsystems | | | | | schwere allergische Reaktionen* |
| Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen | | | | Appetitverlust | |
| Psychiatrische Erkrankungen | | | Verwirrtheit, Schlaf- störungen, Unruhe | psychotomimetisc he Effekte (z. B. Halluzinationen, Angstzustände, Alpträume), Libido- verminderung | Abhängigkeit, Stimmungs- schwankungen |
| Erkrankungen des Nervensystems | | Schwindel, Kopf- schmerzen | Sedierung, Somnolenz | Konzentrationsstö rungen, Sprachstörung, Benommenheit, Gleichgewichtsstö rungen, Parästhesien (z. B. Hautprickeln und brennende Hautirritationen) | faszikuläre Muskel- zuckungen, Geschmacks- störungen |
| Augenerkrank- ungen | | | | Sehstörungen, verschwommenes Sehen, Lidödeme | Miosis |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | | | | | Ohrenschmerz en |
| Gefäßerkrank- ungen | | | Beeinflussun g der Kreislaufregu lation (wie Hypotonie oder in seltenen Fällen Kreislauf- Kollaps) | Hitzegefühl | |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | Kurzatmig- keit | | eingeschränkte Atemtätigkeit (Atemdepression) | rasches Atmen (Hyper- ventilation), Schluckauf |
| Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts | Übelkeit | Erbrechen, Verstopfung | Mundtrocken heit | Sodbrennen | Brechreiz |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes | Erytheme, Juckreiz | Exantheme, Schwitzen | Ausschlag | Urtikaria | Pusteln, Bläschen |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | | Harn- verhaltung, Miktions- störungen | | |

| System- organklasse | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich | Selten | Sehr selten |
|--|----------------|---------------------|-----------------------|--|--------------|
| Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse | | | | Erektions- schwäche | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs ort | | Ödeme, Müdigkeit | Abge- schlagenheit | Entzugs- erscheinungen*, Reaktionen am Verabreichungs- ort | Brustschmerz |

* siehe Zusatzinformation unten

In einigen Fällen traten verzögert allergische Reaktionen mit deutlichen Entzündungszeichen auf. In diesen Fällen muss die Behandlung mit Buprenorphin beendet werden.

Buprenorphin hat ein geringes Abhängigkeitsrisiko. Nach Absetzen von Buprenorphin 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 Buprenorphin können Entzugssymptome wie bei einem Opiatentzug jedoch nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Zur Symptomatik gehören Unruhe, Angst, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinesie, Zittern 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 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 Buprenorphin 70 Mikrogramm/Stunde 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 Überdosis Buprenorphin ähnliche Symptome auf, wie sie auch bei anderen zentral wirksamen Analgetika (Opioiden) zu erwarten sind. Sie umfassen Atemdepression, Sedierung, Somnolenz, Übelkeit, Erbrechen, Kreislaufkollaps und ausgeprägte Miosis.

Behandlung

Es sind die allgemeinen Notfallmaßnahmen zu ergreifen. Die Atemwege sind freizuhalten (Aspiration!), Atmung und Kreislauf entsprechend den Symptomen aufrechtzuerhalten. 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. beginnend mit einem intravenösen Bolus von 1 bis 2 mg. Nach Erreichen eines adäquaten antagonistischen Effekts wird die Anwendung als Infusion empfohlen, um die Plasmaspiegel von Naloxon aufrechtzuerhalten). Eine ausreichende Beatmung muss daher sichergestellt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, Opioide, Oripavin-Derivate, ATC-Code: N02AE01

Wirkmechanismus

Buprenorphin ist ein stark wirksames Opioid mit agonistischer Aktivität am μ -Opioidrezeptor und antagonistischer Aktivität am κ -Opioidrezeptor. Die Eigenschaften von Buprenorphin scheinen vergleichbar mit denen von Morphin, die Substanz weist jedoch spezifische pharmakologische und klinische Besonderheiten auf.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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 Potenz von Buprenorphin in unterschiedlichen Darreichungsformen und verschiedenen klinischen Situationen ist in der Literatur wie folgt beschrieben worden:

- Morphin peroral: Buprenorphin intramuskulär als 1:67 bis 150 (Einmalgabe, Akutschmerzmodell)
- Morphin peroral: Buprenorphin sublingual als 1:60 bis 100 (Einmalgabe, Akutschmerzmodell, Mehrfachgabe, chronischer Schmerz, Tumorschmerz)
- Morphin peroral: Buprenorphin transdermal als 1:75 bis 115 (Mehrfachgabe, chronischer Schmerz)

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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. Zwei Drittel des Wirkstoffs werden unverändert mit den Fäzes ausgeschieden und ein Drittel 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-Hirn-Schranke als auch die Plazentaschranke passiert. Nach parenteraler

Gabe waren die Konzentrationen im Gehirn (nur unverändertes Buprenorphin vorhanden) 2- bis 3-fach höher als nach oraler Gabe. Nach intramuskulärer beziehungsweise oraler Verabreichung kumulierte Buprenorphin offenbar im Gastrointestinaltrakt des Fetus – vermutlich aufgrund der biliären Ausscheidung, da der enterohepatische Kreislauf nicht entwickelt ist.

Eigenschaften von Buprenorphin-haltigen transdermalen Pflastern bei gesunden Probanden
Nach Applikation des Buprenorphin-haltigen transdermalen Pflasters wird Buprenorphin über die Haut aufgenommen. Die kontinuierliche Abgabe von Buprenorphin in den Kreislauf erfolgt durch kontrollierte Freisetzung aus dem anhaftenden Polymer-Matrix-System.

Nach der ersten Applikation des Buprenorphin-haltigen transdermalen Pflasters steigt die Buprenorphin-Konzentration im Plasma langsam an und erreicht die minimaleffektive Konzentration von 100 pg/ml nach 12 bis 24 Stunden. In Studien an Probanden mit Buprenorphin 35 Mikrogramm/Stunde transdermalem Pflaster wurde eine durchschnittliche maximale Konzentration C_{max} von 200 bis 300 pg/ml und eine durchschnittliche t_{max} von 60 bis 80 Stunden ermittelt. In einer weiteren Studie wurden Buprenorphin 35 Mikrogramm/Stunde und Buprenorphin 70 Mikrogramm/Stunde transdermale Pflaster im Cross-over-Design untersucht. Diese Studie zeigte die Dosisproportionalität der beiden Wirkstärken.

Nach Entfernen des Buprenorphin-haltigen transdermalen Pflasters fielen die Buprenorphin-Konzentrationen im Plasma kontinuierlich ab mit einer Halbwertszeit von etwa 30 Stunden (Bereich 22 bis 36 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 Gefahrenpotenzial für den Menschen. In Studien mit wiederholter Gabe von Buprenorphin bei Ratten war die Körpergewichtszunahme reduziert.

Studien zur Fertilität und allgemeinen Reproduktionsfähigkeit von Ratten zeigten keine nachteiligen Effekte. Untersuchungen an Ratten und Kaninchen ergaben Hinweise auf Fetotoxizität und einen erhöhten Postimplantationsverlust.

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

Schutzfolie (vor Anwendung des Pflasters zu entfernen):

- Poly(ethylenterephthalat)-Folie, silikonisiert

Selbstklebende Matrix (mit Buprenorphin):

- 4-Oxopentansäure
- Oleyloleat
- Povidon K90
- Poly[butylacrylat-co-(2-ethylhexyl)acrylat-co-methylmethacrylat-co-N-tert-octylacrylamid] (32:32:15:20)
- Poly[acrylsäure-co-butylacrylat-co-(2-ethylhexyl)acrylat-co-vinylacetat] (5:15:75:5)

Trennfolie zwischen den beiden selbstklebenden Matrizes mit und ohne Buprenorphin:

- Poly(ethylenterephthalat)-Folie

Selbstklebende Matrix (ohne Buprenorphin):

- Acrylat-Klebstoff

Trägerschicht (bedruckt):

- Polyurethan-Trägerfolie
- Drucktinte

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jedes transdermale Pflaster ist einzeln in einem kindergesicherten Beutel aus PET/AI/PE verpackt.

Die Packungen enthalten 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 18, 19, 20, 21 oder 24 einzeln eingeseigelte transdermale Pflaster.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Benutzte transdermale Pflaster sind mit der Klebefläche nach innen in der Mitte zusammenzufalten.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

1A Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Buprenorphin 1A Pharma 35 Mikrogramm/h, Z.Nr.: 137020
Buprenorphin 1A Pharma 52,5 Mikrogramm/h, Z.Nr.: 137021
Buprenorphin 1A Pharma 70 Mikrogramm/h, Z.Nr.: 137022

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 07.07.2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

November 2018

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Suchtgift, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig