

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Transtec PRO® 35 Mikrogramm/h, transdermales Pflaster
Transtec PRO® 52,5 Mikrogramm/h, transdermales Pflaster
Transtec PRO® 70 Mikrogramm/h, transdermales Pflaster

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Transtec PRO 35 Mikrogramm/h transdermales Pflaster

Ein transdermales Pflaster enthält: 20 mg Buprenorphin.
Wirkstoffhaltige Fläche: 25 cm².
Nomiale Abgaberate: 35 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde (über einen Zeitraum von 96 Stunden).

Transtec PRO 52,5 Mikrogramm/h transdermales Pflaster

Ein transdermales Pflaster enthält: 30 mg Buprenorphin.
Wirkstoffhaltige Fläche: 37,5 cm².
Nomiale Abgaberate: 52,5 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde (über einen Zeitraum von 96 Stunden).

Transtec PRO 70 Mikrogramm/h transdermales Pflaster

Ein transdermales Pflaster enthält: 40 mg Buprenorphin.
Wirkstoffhaltige Fläche: 50 cm².
Nomiale Abgaberate: 70 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde (über einen Zeitraum von 96 Stunden).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Pflaster

Hautfarbenes, an den Ecken abgerundetes transdermales Pflaster mit der Aufschrift:

Transtec PRO 35 Mikrogramm/h transdermales Pflaster

Transtec PRO 35 µg/h, buprenorphinum 20 mg

Transtec PRO 52,5 Mikrogramm/h transdermales Pflaster

Transtec PRO 52,5 µg/h, buprenorphinum 30 mg

Transtec PRO 70 Mikrogramm/h transdermales Pflaster

Transtec PRO 70 µg/h, buprenorphinum 40 mg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Transtec PRO ist für die Behandlung von akuten Schmerzen nicht geeignet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Patienten über 18 Jahre

Behandlungsziele und Absetzen der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Transtec PRO sollte eine Behandlungsstrategie, ein-

schließlich 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 Transtec PRO nicht mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis schrittweise zu reduzieren, um Entzugsscheinungen 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).

Es ist jeweils die niedrigste ausreichend schmerzlindernde Dosierung anzustreben. Für eine entsprechend adaptive Behandlung stehen drei Stärken des transdermalen Pflasters zur Verfügung: Transtec PRO 35 Mikrogramm/h, Transtec PRO 52,5 Mikrogramm/h und Transtec PRO 70 Mikrogramm/h.

Wahl der Anfangsdosis

Bei Patienten ohne vorherige Anwendung von Analgetika soll die Behandlung mit der niedrigsten Stärke des transdermalen Pflasters (Transtec PRO 35 Mikrogramm/h) begonnen werden. Bei Vorbehandlung mit einem Analgetikum der WHO-Stufe I (Nicht-opioid) oder der WHO-Stufe II (schwach wirksames Opioid) soll ebenfalls zu Beginn Transtec PRO 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 der Umstellung von einem Analgetikum der WHO-Stufe III (stark wirksames Opioid) auf Transtec PRO 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 Höhe der durchschnittlichen Tagesdosierung zu berücksichtigen.

Allgemein ist es empfehlenswert, die Dosis individuell zu titrieren, indem mit der kleinsten Pflasterstärke (Transtec PRO 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 nächstgrößeren Pflasterstärke beginnen können (siehe auch Abschnitt 5.1).

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

Die erforderliche Dosisstärke von Transtec PRO 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 Transtec PRO transdermalen Pflasters langsam ansteigen, ist ein rascher Wirkungseintritt unwahrscheinlich. Eine erste Bewertung der schmerzlindernden Wirkung sollte aus diesem Grund erst nach 24 Stunden erfolgen.

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

Dosistitrierung und Erhaltungstherapie

Transtec PRO sollte 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 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 nächsthöheren Pflasterstärke übergegangen wird. Unabhängig von der Pflasterstärke sollten gleichzeitig nicht mehr als zwei transdermale Pflaster angewendet werden.

Vor Applikation der nächsthöheren Pflasterstärke von Transtec PRO sollte die Gesamtmenge an Opioiden, die ggf. 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.

Die zusätzliche Gabe schnell wirkender starker Analgetika zur Behandlung von Durchbruchschmerzen kann während der Dosistitrierung als auch während der Erhaltungstherapie notwendig sein.

Wenn regelmäßig zusätzliche Analgetikadosen erforderlich sind, kann ein Wechsel auf die nächsthöhere Stärke des Buprenorphin-Pflasters in Betracht gezogen werden.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Änderung der Dosierung von Transtec PRO erforderlich.

Patienten mit Niereninsuffizienz

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

Transtec PRO®



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 Transtec PRO einer sorgfältigen Kontrolle unterliegen.

Art der Anwendung

Transtec PRO 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. Auf die für das Aufkleben des transdermalen Pflasters ausgewählte Hautstelle sollen keine Dermatika aufgetragen werden, die das Kleben von Transtec PRO beeinträchtigen könnten.

Die Haut muss vor der Applikation vollkommen trocken sein. Transtec PRO soll unmittelbar nach Entfernung des Siegelbeutels appliziert werden. Nach Entfernung der Abdeckfolie 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 beschädigt. Es darf jedoch keiner starken Hitze ausgesetzt werden (z.B. Sauna, Infrarotbestrahlung).

Transtec PRO soll kontinuierlich bis zu 4 Tage getragen werden. Nachdem das vorangegangene transdermale Pflaster entfernt wurde, ist ein neues Transtec PRO 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

Transtec PRO sollte nicht länger als notwendig angewendet werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine länger dauernde Schmerzbehandlung mit Transtec PRO erforderlich erscheint, sollte sorgfältig und in kurzen Abständen regelmäßig überprüft werden (gegebenenfalls durch Einlegen von Anwendungspausen), ob und inwieweit ein medizinisches Erfordernis weiter besteht.

Absetzen von Transtec PRO

Nach Entfernen von Transtec PRO 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 Transtec PRO ein anderes Opioid angewendet werden soll. Allgemein gilt, dass ein nachfolgendes Opioid nicht innerhalb der nächsten 24 Stunden nach Absetzen von Transtec PRO angewendet werden darf. Derzeit liegen nur sehr wenige Informationen über die Initialdosis eines anderen Opioids nach Absetzen von Transtec PRO vor.

4.3 Gegenanzeigen

Transtec PRO darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei opioidabhängigen Patienten und zur 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

Transtec PRO 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 Transtec PRO nur mit Vorsicht angewendet werden.

In Studien mit Transtec PRO an gesunden Probanden und Patienten wurden keine Entzugsreaktionen beobachtet. Nach einer Langzeitanwendung von Transtec PRO 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 Opioide 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.

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

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

tienten mit einer Substanzegebrauchsstörung (einschließlich Alkoholegebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären Vorgesichte (Eltern oder Geschwister), bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen in der persönlichen Vorgesichte (z.B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) erhöht.

Vor Beginn der Behandlung mit Transtec PRO 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.

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 Transtec PRO einer sorgfältigen Kontrolle unterliegen.

Die Anwendung von Transtec PRO kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Risiko der gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder ähnlichen Substanzen

Die gleichzeitige Anwendung von Transtec PRO und sedierenden Arzneimitteln, wie Benzodiazepinen oder ähnlichen Substanzen, kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verordnung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei Patienten angebracht, für die keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten bestehen. Wenn dennoch eine gleichzeitige Behandlung von Transtec PRO zusammen mit sedierenden Arzneimitteln für notwendig erachtet wird, sollte eine Dosisreduktion der Arzneimittel in Betracht gezogen werden und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich sein.

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression oder Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen Patienten und ggf. ihre Bezugspersonen zu informieren auf diese Symptome zu achten (siehe Abschnitt 4.5).

Schlafbezogene Atmungsstörungen

Opioide können schlafbezogene Atmungsstörungen einschließlich zentraler Schlafapnoe und schlafbezogener Hypoxämie verursachen.

Die Anwendung von Opoiden geht mit einer dosisabhängigen Erhöhung des Risikos für eine zentrale Schlapapnoe einher. Bei Patienten mit zentraler Schlapapnoe sollte eine Verringerung der Opoidgesamtdosis in Betracht gezogen werden.

Serotoninsyndrom

Die gleichzeitige Anwendung von Transtec PRO mit anderen serotonergen Arzneimitteln wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors, SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (Serotonin Norepinephrine Re-Uptake Inhibitors, SNRI) oder trizyklichen 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 Dosisverringerung oder das Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

Kinder und Jugendliche

Da Transtec PRO 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 Transtec PRO können in solchen Situationen theoretisch die Buprenorphin-Konzentrationen im Serum erhöht sein. Bei Patienten mit Fieber bzw. anderweitig verursachter erhöhte Hauttemperatur sollte deshalb bei Behandlung mit Transtec PRO auf evtl. verstärkte Opoidreaktionen geachtet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Bei gemeinsamer Anwendung von Transtec PRO mit anderen Opoiden, 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.

Die gleichzeitige Anwendung von Transtec PRO und Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin) kann zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung, Koma oder Tod führen (siehe Abschnitt 4.4). Dies gilt auch für die Anwendung mit Alkohol.

Transtec PRO sollte bei gleichzeitiger Verabreichung mit serotonergen Arzneimitteln, wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors, SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (Serotonin Norepinephrine Re-Uptake Inhibitors, SNRI) oder trizyklichen Antidepressiva vorsichtig angewendet werden, da das Risiko eines Serotoninsyndroms, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, erhöht ist (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gemeinsamer Anwendung mit CYP-3A4-Inhibitoren oder Induktoren kann die Effektivität von Transtec PRO gesteigert (Inhibitoren) oder gemindert (Induktoren) sein.

Sedativa, wie Benzodiazepine oder ähnliche Substanzen

Die gleichzeitige Anwendung von Opoiden mit sedierenden Arzneimitteln, wie Benzodiazepinen oder ähnlichen Substanzen, erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund zusätzlicher ZNS-dämpfender Wirkungen. Die Dosis von Transtec PRO und die Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt sein (siehe Abschnitt 4.4).

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten für die Anwendung von Transtec PRO 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 chronische Anwendung von Buprenorphin während der letzten drei Schwangerschaftsmonate kann bei Neugeborenen ein Entzugssyndrom hervorrufen.

Daher ist die Anwendung von Transtec PRO während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Stillzeit

Buprenorphin wird beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden.

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

Fertilität

Ein 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

Transtec PRO hat einen großen Einfluss auf die Verkehrsfähigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Transtec PRO kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit 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 Doppel-Sehen, zeigen, sollten während und bis zu 24 Stunden nach Entfernen des transdermalen Pflasters weder Auto fahren noch Maschinen bedienen.

Treten die oben erwähnten Symptome nicht auf, so sind Patienten, deren Dosierung stabil eingestellt ist, nicht unbedingt in ihrer Fähigkeit eingeschränkt, Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach der Anwendung von Transtec PRO in klinischen Studien und im Rahmen der Produktüberwachung berichtet.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 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. Von lokalen Nebenwirkungen wurden am häufigsten Erythème und Juckreiz gemeldet.

b) Siehe Tabelle auf Seite 4

* In einigen Fällen traten verzögert allergische Reaktionen mit deutlichen Entzündungszeichen auf. In diesen Fällen sollte die Behandlung mit Transtec PRO beendet werden.

** Nach Absetzen von Transtec PRO sind Entzugssymptome unwahrscheinlich, da Buprenorphin sehr langsam von den Opiatrezzeptoren dissoziiert und die Buprenorphin-Konzentrationen im Serum kontinuierlich abnehmen (gewöhnlich über einen Zeitraum von 30 Stunden

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems					
				Schwere allergische Reaktionen*	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
			Appetitverlust		
Psychiatrische Erkrankungen					
		Verwirrtheit, Schlafstörungen, Unruhe	Psychotomimetische Effekte (z.B. Halluzinationen, Angstzustände, Alpträume), Libido-verminderung	Abhängigkeit, Stimmungsschwankungen	
Erkrankungen des Nervensystems					
	Schwindel, Kopfschmerzen	Sedierung, Somnolenz	Konzentrationsstörungen, Sprachstörung, Benommenheit, Gleichgewichtsstörungen, Parästhesien (z.B. Hautprickeln und brennende Hautirritationen)	Faszikuläre Muskelzuckungen, Geschmacksstörungen	
Augenerkrankungen					
			Sehstörungen, verschwommenes Sehen, Lidödeme	Miosis	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
				Ohrschmerz	
Herz- und Gefäßerkrankungen					
		Beeinflussung der Kreislaufregulation (wie Hypotonie oder in seltenen Fällen Kreislauf-Kollaps)	Hitzegefühl		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
	Kurzatmigkeit		eingeschränkte Atemtätigkeit (Atemdepression)	rasches Atmen (Hyperventilation), Schluckauf	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Übelkeit	Erbrechen, Verstopfung	Mundtrockenheit	Sodbrennen	Brechreiz	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellengewebes					
Erytheme, Juckreiz	Exantheme, Schwitzen	Ausschlag	Urtikaria	Pusteln, Bläschen	Kontaktdermatitis, Hautverfärbung an der Anwendungsstelle
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
		Harnverhaltung, Miktionssstörungen			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
			Erektionsschwäche		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
	Ödeme, Müdigkeit	Abgeschlagenheit	Entzugserscheinungen**, Reaktionen am Verabreichungsort	Brustschmerz	

nach Entfernen des letzten transdermalen Pflasters). Nach Langzeitanwendung von Transtec PRO können Entzugsymptome wie bei Opiatentzug jedoch nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Zur Symptomatik gehören Unruhe, Angst, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinesie, Zittern und Magen-Darm-Störungen.

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Transtec PRO kann, auch in therapeutischen Dosen, zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen. Das Risiko für eine Arzneimittelabhängigkeit

keit 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 über das

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>
anzuzeigen.

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-Konzen-

trationen im Blut auftreten. Die maximale Buprenorphin-Konzentration im Serum nach Applikation von Transtec PRO 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 Überdosis Buprenorphin ähnliche Symptome auf, wie sie auch bei anderen zentral wirksamen Analgetika (Opiode) zu erwarten sind. Sie umfassen Atemdepression, Sedierung, Somnolenz, Übelkeit, Erbrechen, Kreislaufkollaps und ausgeprägte Miosis. Koma, Atemstillstand und Tod können als Folge einer Opioid-Überdosis auftreten.

Behandlung

Es sind die allgemeinen Notfallmaßnahmen anzuwenden. 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. mit einem Bolus [intravenös] zu Beginn von 1 bis 2 mg. Nach Erreichen eines adäquaten antagonistischen Effekts ist die Anwendung einer Infusion nötig, um die Plasmalevel von Naloxon aufrechtzuerhalten). Eine ausreichende Ventilation muss daher jedenfalls sichergestellt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opioide, Oripavins-Derivate.

ATC-Code: N02AE01

Buprenorphin ist ein stark wirksames Opioid mit agonistischer Aktivität am μ -Opiodrezeptor und antagonistischer Aktivität am κ -Opiodrezeptor. 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 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.

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. 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 Gastrointestinalum des Fetus – vermutlich aufgrund der bilären Ausscheidung, da der enterohepatische Kreislauf nicht entwickelt ist.

b) Eigenschaften von Transtec PRO bei gesunden Probanden

Nach Applikation von Transtec PRO 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 von Transtec PRO 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 Transtec PRO 35 Mikrogramm/h 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 Transtec PRO 35 Mikrogramm/h und Transtec PRO 70 Mikrogramm/h im Cross-over-Design untersucht. Diese Studie zeigte die Dosisproportionalität der beiden Wirkstärken.

Nach Entfernen von Transtec PRO fielen die Buprenorphin-Konzentrationen im Plasma kontinuierlich ab mit einer Halbwertszeit von etwa 30 Stunden (im Mittel 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 Men-

schen. 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 maternalen toxischen Dosen.

Studien an Ratten haben ein verminderter 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 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 (Buprenorphin enthaltend): [(Z)-Octadec-9-en-1-yl]oleat, Povidon K90, 4-Oxopentansäure, Poly[acrylsäure-co-butylacrylat-co-(2-ethylhexyl)acrylat-co-vinylacetat] (5:15:75:5), vernetzt.

Adhäsive Matrix (ohne Buprenorphin): Poly[acrylsäure-co-butylacrylat-co-(2-ethylhexyl)acrylat-co-vinylacetat] (5:15:75:5), nicht vernetzt.

Trennfolie zwischen den beiden adhäsiven Matrices mit/ohne Buprenorphin: Poly(ethylenterephthalat)-Folie.

Abdeckgewebe (rückseitig): Poly(ethylenterephthalat)-Gewebe.

Abdeckfolie (vorderseitig/die adhäsive Buprenorphin enthaltende Matrix abdeckend): Poly(ethylenterephthalat)-Folie, silikonisiert, einseitig mit Aluminium beschichtet.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Transtec PRO®



6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Art des Behältnisses:

Ober- und Unterschicht des kindersicheren Siegelbeutels bestehen aus dem gleichen heißsiegelfähigen Laminat, bestehend aus (von außen nach innen) Papier, Polyethylen-terephthalat, PE, Aluminium und Poly(acrylsäure-co-ethylen) (= Surlyn).

Packungsgrößen:

Packungen mit 4, 5, 8, 10, 16 oder 20 einzeln versiegelten transdermalen Pflastern.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Grünenthal GmbH
52099 Aachen

Tel.: 0241 569-1111
Fax: 0241 569-1112

E-Mail: service@grunenthal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Transtec PRO 35 Mikrogramm/h transdermales Pflaster
47055.00.00

Transtec PRO 52,5 Mikrogramm/h transdermales Pflaster
47055.01.00

Transtec PRO 70 Mikrogramm/h transdermales Pflaster
47055.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
24.07.2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
12.09.2006

10. STAND DER INFORMATION

10/2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig/Betäubungsmittel
Diese Arzneimittel enthalten einen Stoff, dessen Wirkungen bei transdermaler Anwendung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt sind.

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt



008849-48686-100