# Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster

ratiopharm

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

***Buprenorphin-ratiopharm® 35 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster***
***Buprenorphin-ratiopharm® 52,5 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster***
***Buprenorphin-ratiopharm® 70 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster***

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Buprenorphin-ratiopharm® 35 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster*
Ein transdermales Pflaster enthält 20 mg Buprenorphin.
Wirkstoffhaltige Fläche: 25 $cm^2$
Nominale Freisetzungsrate: 35 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde
Sonstiger Bestandteil: Sojaöl (Ph.Eur.) 16 mg

*Buprenorphin-ratiopharm® 52,5 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster*
Ein transdermales Pflaster enthält 30 mg Buprenorphin.
Wirkstoffhaltige Fläche: 37,5 $cm^2$
Nominale Abgaberate: 52,5 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde
Sonstiger Bestandteil: Sojaöl (Ph.Eur.) 24 mg

*Buprenorphin-ratiopharm® 70 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster*
Ein transdermales Pflaster enthält 40 mg Buprenorphin.
Wirkstoffhaltige Fläche: 50 $cm^2$
Nominale Abgaberate: 70 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde
Sonstiger Bestandteil: Sojaöl (Ph.Eur.) 32 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Pflaster

Hautfarbenes Pflaster, mit gekappten Ecken in einzelverschweißten Beuteln.
Die Pflaster sind rechteckig mit vier abgerundeten Ecken.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

*Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* ist zur Behandlung akuter Schmerzen nicht geeignet.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

**Dosierung**

**Patienten über 18 Jahren**
Es ist jeweils die niedrigste ausreichend schmerzlindernde Dosierung anzustreben. Für eine entsprechend adaptive Behandlung stehen drei Stärken des transdermalen Pflasters zur Verfügung:
*Buprenorphin-ratiopharm® 35 Mikrogramm/hTransdermales Pflaster*, *Buprenorphin-ratiopharm® 52,5 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster* und *Buprenorphin-ratiopharm® 70 Mikrogramm/hTransdermales Pflaster*.

Wahl der Anfangsdosis:
Bei opioid-naiven Patienten empfiehlt sich vor der Anwendung von *Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* die Einstellung über Buprenorphin Sublingualtabletten. Abhängig von der Dosierung der Buprenorphin Sublingualtabletten, die zu einer ausreichenden Schmerzstillung benötigt wird, ist die Stärke von *Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* wie folgt zu wählen:

0,6 - 0,8 mg Buprenorphin: *Buprenorphin-ratiopharm® 35 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster*
1,0 - 1,2 mg Buprenorphin: *Buprenorphin-ratiopharm® 52,5 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster*
1,4 - 1,6 mg Buprenorphin: *Buprenorphin-ratiopharm® 70 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster*

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

Bei Umstellung von einem Analgetikum der WHO-Stufe III (stark wirksames Opioid) auf *Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* 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-ratiopharm® 35 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster*) begonnen wird. Klinische Erfahrungen haben gezeigt, dass Patienten, die zuvor mit höheren Tagesdosen eines stark wirksamen Opioids behandelt wurden (in der Größenordnung von etwa 120 mg oral appliziertem Morphin), die Therapie auch mit der nächst größeren Pflasterstärke beginnen können (siehe auch Abschnitt 5.1).

Um eine individuelle Dosisfindung innerhalb einer angemessenen Zeit zu ermöglichen, sollten während der Dosistitration ausreichend zusätzliche schnell freisetzende Analgetika zur Verfügung stehen.

Die erforderliche Dosisstärke von *Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* 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-ratiopharm® Transdermalen Pflasters* langsam ansteigen, ist ein rascher Wirkungseintritt unwahrscheinlich. Eine erste Bewertung der schmerzlindernden Wirkung sollte aus diesem Grund erst nach den ersten 24 Stunden erfolgen.

Die analgetische Vormedikation (mit Ausnahme von transdermalen Opioiden) sollte nach Umstellung auf *Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* über die ersten 12 Stunden in unveränderter Dosierung weiter gegeben werden und eine geeignete Bedarfsmedikation sollte in den folgenden 12 Stunden zur Verfügung stehen.

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

Vor Applikation der nächst höheren Pflasterstärke von *Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* sollte die Gesamtmenge an Opioiden, die ggf. zusätzlich zu dem bisherigen transdermalen Pflaster verabreicht wurde, bedacht werden. D. h. die Gesamtmenge an benötigten Opioiden muss bedacht und die Dosierung muss entsprechend angepasst werden. Patienten, die während der Erhaltungstherapie einer zusätzlichen Analgetikagabe bedürfen (z. B. bei Durchbruchschmerzen), können z. B. zusätzlich zu dem transdermalen Pflaster alle 24 Stunden 0,4 mg Buprenorphin sublingual einnehmen. Bei regelmäßiger Notwendigkeit von zusätzlich 0,4 mg bis 0,6 mg Buprenorphin sublingual sollte die nächst höhere Pflasterstärke eingesetzt werden.

**Patienten unter 18 Jahren**
Da *Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* bei Patienten, die jünger als 18 Jahre sind, nicht untersucht wurde, wird eine Anwendung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

**Ältere Patienten**
Bei älteren Patienten ist keine Änderung der Dosierung von *Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* erforderlich.

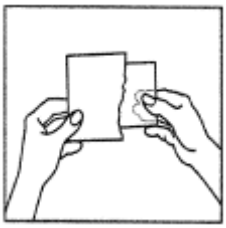
**Patienten mit Niereninsuffizienz**
Da sich die Pharmakokinetik von Buprenorphin bei Nierenversagen nicht verändert, ist die Anwendung bei Niereninsuffizienz, einschließlich Dialysepatienten, möglich.

**Patienten mit Leberinsuffizienz**
Buprenorphin wird in der Leber metabolisiert. Die Intensität und Dauer seiner Wirkung kann bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen verändert sein. Daher sollten Patienten mit Leberfunktionsstörungen bei Behandlung mit *Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* sorgfältig überwacht werden.

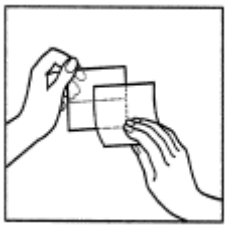
**Art der Anwendung**
*Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* soll auf nicht gereizte, gereinigte, unbehaarte, flache Hautpartien und nicht auf Hautstellen mit größeren Narben aufgebracht werden. Vorzugsweise erfolgt die Applikation am Oberkörper auf der oberen Rückenpartie bzw. unterhalb des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

Die Haut muss vor der Applikation vollkommen trocken sein. *Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* soll unmittelbar nach dem Herausnehmen aus dem Beutel angewendet werden.

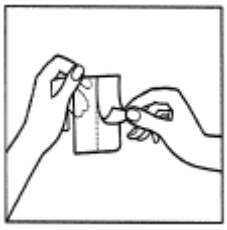
*Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* soll kontinuierlich bis zu 3 Tage getragen werden. Nachdem das vorangegangene transdermale Pflaster entfernt wurde, ist ein neues *Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* an einer anderen Stelle anzubringen. Bevor auf dieselbe Hautstelle wieder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



1. Der Beutel darf erst unmittelbar vor der Anwendung geöffnet werden.



2. Zu Beginn wird die lose Trennfolie entfernt.



3. Danach wird eine Hälfte der Schutzfolie des Pflasters entfernt ohne dabei die Klebeschicht zu berühren.



4. Die andere Hälfte der Schutzfolie wird nach dem Aufkleben des transdermalen Pflasters auf die ausgewählte Hautstelle entfernt.



5. Das transdermale Pflaster muss für ungefähr 30-60 Sekunden mit der flachen Hand auf die Haut gepresst werden um sicher zu gehen, dass das gesamte transdermale Pflaster auf der Haut klebt, besonders an den Rändern.



6. Nach der Anwendung des Pflasters sollen die Hände ohne Reinigungsmittel gewaschen werden.

Vorausgesetzt, das transdermale Pflaster wurde richtig angebracht, ist ein Ablösen sehr unwahrscheinlich. Duschen, baden oder schwimmen während des Tragens ist möglich, allerdings sollte jegliche Hitzeeinwirkung (z. B. Sauna, Infrarot-Bestrahlung) vermieden werden.

Sollte sich das transdermale Pflaster vor dem nächsten Wechsel lösen, darf dasselbe transdermale Pflaster nicht nochmals aufgeklebt werden, es ist ein neues Pflaster aufzukleben.

**Wechsel des transdermalen Pflasters**

- Das alte transdermale Pflaster wird vorsichtig abgenommen.
- Die klebrigen Enden des Pflasters werden gegeneinander gefaltet, so dass die Klebefläche innen liegt.
- Das Pflaster muss sorgsam entsorgt werden.
- Ein neues transdermales Pflaster wird auf eine andere geeignete Hautstelle aufgeklebt (wie oben beschrieben). Dieselbe Hautstelle kann erst nach zwei weiteren Anwendungen wieder beklebt werden.

**Anwendungsdauer**
*Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* soll nicht länger als notwendig angewendet werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine länger dauernde Schmerzbehandlung mit *Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* erforderlich erscheint, sollte sorgfältig und regelmäßig überprüft werden (gegebenenfalls durch Einlegen von Anwendungspausen), ob und in welchem Ausmaß eine weitere Behandlung erforderlich ist.

**Behandlungsziele und Absetzen der Behandlung**
Vor Beginn der Behandlung mit *Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* 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 *Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* nicht mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis schrittweise zu reduzieren, um Entzugserscheinungen zu vermeiden. Bei unzureichender Schmerzkontrolle sollte die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Gewöhnung (Toleranz) und einer Progression der Grunderkrankung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

## 4.3 Gegenanzeigen

*Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* darf nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Buprenorphin, Soja, Erdnuss oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei opioidabhängigen Patienten und zur Drogensubstitution im Rahmen einer Entzugsbehandlung
- 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

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:
Die gleichzeitige Anwendung von *Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* 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 *Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein.
Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)
Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie *Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* können sich eine Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit und eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln. Die wiederholte Anwendung von *Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* 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 *Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* kann es zu einer Überdosierung und/oder zum Tod kommen. Das Risiko, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln, ist bei Patienten mit einer Substanzgebrauchsstörung (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären Vorgeschichte (Eltern oder Geschwister), bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen in der persönlichen Vorgeschichte (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) erhöht.

Vor Beginn der Behandlung mit *Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* 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 Opioidgebrauchs-störung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

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

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.

Serotoninsyndrom
Die gleichzeitige Anwendung von *Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* mit anderen serotonergen Arzneimitteln wie 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 Dosisverringerung oder das Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

*Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit akuter Alkoholintoxikation, zerebralen Anfallsleiden, Kopfverletzung, bei Schock, bei Bewusstseinsstörungen unbekannter Genese und bei Zuständen mit erhöhtem Hirndruck ohne Möglichkeit der Beatmung.

Buprenorphin verursacht gelegentlich eine Atemdepression. Bei Patienten mit eingeschränkter Atemfunktion bzw. unter gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die auch eine Atemdepression auslösen können, soll *Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* nur mit Vorsicht angewendet werden.

Buprenorphin wird in der Leber metabolisiert. Die Intensität und Dauer seiner Wirkung kann bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen verändert sein. Daher sollten Patienten mit Leberfunktionsstörungen bei Behandlung mit *Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* sorgfältig überwacht werden.

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

Schlafbezogene Atmungsstörungen
Opioide können schlafbezogene Atmungsstörungen einschließlich zentraler Schlafapnoe und schlafbezogener Hypoxämie verursachen. Die Anwendung von Opioiden geht mit einer dosisabhängigen Erhöhung des Risikos für eine zentrale Schlafapnoe einher. Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe sollte eine Verringerung der Opioidgesamtdosis in Betracht gezogen werden.

Doping
Die Anwendung von *Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von *Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

*Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* sollte bei gleichzeitiger Verabreichung mit folgenden Arzneimitteln vorsichtig angewendet werden:

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

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-ratiopharm® Transdermales Pflaster* nicht auszuschließen (siehe Abschnitt 4.3).

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

Die gleichzeitige Anwendung von *Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* und Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin) kann zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung, Koma oder Tod führen (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von *Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* und Anticholinergika oder Arzneimitteln mit anticholinerger Wirkung (z. B. trizyklische Antidepressiva, Antihistaminika, Antipsychotika, Muskelrelaxantien, Antiparkinson-Arzneimitteln) kann zu verstärkten anticholinergen Nebenwirkungen führen.

Bei gemeinsamer Anwendung mit CYP 3A4 Inhibitoren oder Induktoren kann die Effektivität von *Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* gesteigert (Inhibitoren) oder gemindert (Induktoren) sein.

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:
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 sollten begrenzt werden(siehe Abschnitt 4.4).

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

**Schwangerschaft**
Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von *Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Gegen Ende der Schwangerschaft können hohe Dosen von Buprenorphin auch nach kurzer Anwendungsdauer 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 *Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

**Stillzeit**
Buprenorphin wird beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden.
Studien an Ratten haben gezeigt, dass Buprenorphin die Laktation hemmen kann.

*Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

*Buprenorphin-ratiopharm®* hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.
*Buprenorphin-ratiopharm®* 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 Doppelt-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 *Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* 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*** | *Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar* |

Die am häufigsten berichteten systemischen Nebenwirkungen waren Übelkeit und Erbrechen.
Von lokalen Nebenwirkungen wurden am häufigsten Erytheme und Juckreiz gemeldet.

**Herz- und Gefäßerkrankungen**

| | |
|---|---|
| Gelegentlich: | Beeinflussung der Kreislaufregulation (wie Hypotonie oder in seltenen Fällen Kreislaufkollaps) |
| Selten: | Hitzegefühl |

**Erkrankungen des Nervensystems**

| | |
|---|---|
| Häufig: | Schwindel, Kopfschmerzen |
| Gelegentlich: | Sedierung, Somnolenz |
| Selten: | Konzentrationsstörungen, Sprachstörung, Benommenheit, Gleichgewichtsstörungen, Parästhesien (z. B. Hautprickeln und brennende Hautirritationen) |
| Sehr selten: | Faszikuläre Muskelzuckungen, Geschmacksstörungen |

**Augenerkrankungen**

| | |
|---|---|
| Selten: | Sehstörungen, verschwommenes Sehen, Lidödeme |
| Sehr selten: | Miosis |
| **Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths** | |
| Sehr selten: | Ohrschmerz |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | |
| Häufig: | Dyspnoe |
| Selten: | Atemdepression |
| Sehr selten: | Hyperventilation, Schluckauf |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | |
| Sehr häufig: | Übelkeit |
| Häufig: | Erbrechen, Verstopfung |
| Gelegentlich: | Mundtrockenheit |
| Selten: | Sodbrennen |
| Sehr selten: | Brechreiz |
| **Erkrankungen der Nieren- und Harnwege** | |
| Gelegentlich: | Harnverhaltung, Miktionsstörungen |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes** | |
| Sehr häufig: | Erytheme, Juckreiz |
| Häufig: | Exantheme, Schwitzen |
| Gelegentlich: | Ausschlag |
| Selten: | Urtikaria |
| Sehr selten: | Pusteln, Bläschen |
| Nicht bekannt: | Kontaktdermatitis, Hautverfärbung an der Anwendungsstelle |
| **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | |
| Selten: | Appetitverlust |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | |
| Häufig: | Ödeme, Müdigkeit |
| Gelegentlich: | Abgeschlagenheit |
| Selten: | Entzugserscheinungen, Reaktionen am Verabreichungsort |
| Sehr selten: | Brustschmerz |
| **Erkrankungen des Immunsystems** | |
| Sehr selten: | schwere allergische Reaktionen |
| **Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse** | |
| Selten: | Erektionsschwäche |
| **Psychiatrische Erkrankungen** | |
| Gelegentlich: | Verwirrtheit, Schlafstörungen, Unruhe |
| Selten: | Psychotomimetische Effekte (z. B. Halluzinationen, Angstzustände, Alpträume), Libidoverminderung |
| Sehr selten: | Abhängigkeit, Stimmungsschwankungen |

Sojabohnenöl kann sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

In einigen Fällen traten verzögert allergische Reaktionen mit deutlichen Entzündungszeichen auf. In diesen Fällen sollte die Behandlung mit *Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* beendet werden.
Buprenorphin hat ein geringes Abhängigkeitsrisiko. Nach Absetzen von *Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* 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-ratiopharm® Transdermales Pflaster* können Entzugssymptome wie bei Opiatentzug jedoch nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Zur Symptomatik gehören Unruhe, Angst, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinesie, Zittern und Magen-Darmstörungen.

Arzneimittelabhängigkeit
Die wiederholte Anwendung von *Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* 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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: 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-Konzentrationen im Blut auftreten. Die maximale Buprenorphin-Konzentration im Serum nach Applikation von *Buprenorphin-ratiopharm® 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 zentralwirksamen Analgetika (Opioide) 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 aufrecht zu erhalten. Die Möglichkeiten, die durch Buprenorphin hervorgerufene Atemdepression durch Naloxon aufzuheben, sind begrenzt. Hierzu ist Naloxon in hohen Dosen als wiederholter Bolus oder als Infusion anzuwenden (z. B. mit einem Bolus (intravenös) zu Beginn von 1-2 mg). Nach Erreichen eines adäquaten antagonistischen Effekts wird die Anwendung einer Infusion empfohlen, um konstante Plasmaspiegel von Naloxon aufrecht zu erhalten). Eine ausreichende Ventilation muss daher sichergestellt werden.

# 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

## 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

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

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

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

## 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. 2/3 des Wirkstoffs werden unverändert mit den Fäzes ausgeschieden und 1/3 als Konjugate von unverändertem oder dealkyliertem Buprenorphin über die Harnwege. Es gibt Hinweise auf einen enterohepatischen Kreislauf.

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

Nach intramuskulärer bzw. oraler Anwendung kumulierte Buprenorphin offenbar im Gastrointestinallumen des Fötus - vermutlich aufgrund der biliären Ausscheidung, da der enterohepatische Kreislauf nicht entwickelt ist.

Eigenschaften von *Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* bei gesunden Probanden

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

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

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

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

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

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

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Aloe-vera-Blätter, FE mit raffiniertem Sojabohnenöl und all-rac-alpha-Tocopherolacetat (Ph.Eur.)
Trägerschicht: Pigmentiertes Polyethylen, Thermoplastisches Harz und aluminiumbedampftes Polyester
Wirkstoffhaltige adhäsive Matrix: Styrol-Butadien-Styrol (SBS) und Poly(butadien-block-styrol) (11,3:17), mit Klebstoff und Antioxidans (gelöst in Toluol und Heptan)
Schutzfolie mit Abziehhilfe: Polyester, einseitig silikonisiert (wird vor dem Aufkleben abgezogen)
Blaue Drucktinte

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Nicht einfrieren.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jedes transdermale Pflaster ist mit einer losen silikonisierten PETP Folie bedeckt und einzeln in einem Beutel versiegelt.
Kindergesicherte PETP/Aluminium/PE-Beutel

Die Packungen enthalten 4, 5, 8, 10, 16 oder 20 einzeln versiegelte transdermale Pflaster.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Große Mengen an Buprenorphin verbleiben auch nach der Benutzung im transdermalen Pflaster. Daher müssen benutzte transdermale Pflaster mit der Klebefläche nach innen zusammengefaltet und entsorgt oder wieder in die Apotheke zurück gebracht werden. Jedes nicht benutzte Arzneimittel sollte weggeworfen oder zurück in die Apotheke gebracht werden.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

*Buprenorphin-ratiopharm® 35 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster*
88450.00.00

*Buprenorphin-ratiopharm® 52,5 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster*
88451.00.00

*Buprenorphin-ratiopharm® 70 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster*
88452.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. Juni 2013
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 8. Dezember 2017

## 10. STAND DER INFORMATION

Mai 2026

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel