

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Buprenorphin Libra-Pharm® 7 Tage 5 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
 Buprenorphin Libra-Pharm® 7 Tage 10 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
 Buprenorphin Libra-Pharm® 7 Tage 20 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage 5 Mikrogramm/Stunde

1 transdermales Pflaster enthält 5 mg Buprenorphin auf einer Fläche von 6,25 cm² und setzt nominal 5 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde über einen Zeitraum von 7 Tagen frei.

Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage 10 Mikrogramm/Stunde

1 transdermales Pflaster enthält 10 mg Buprenorphin auf einer Fläche von 12,5 cm² und setzt nominal 10 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde über einen Zeitraum von 7 Tagen frei.

Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage 20 Mikrogramm/Stunde

1 transdermales Pflaster enthält 20 mg Buprenorphin auf einer Fläche von 25 cm² und setzt nominal 20 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde über einen Zeitraum von 7 Tagen frei.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Transdermales Pflaster

Beiges, an den Ecken abgerundetes Pflaster.

Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage 5 Mikrogramm/Stunde

Quadratisches Pflaster mit der Aufschrift Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage 5 µg/h
Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage 10 Mikrogramm/Stunde

Rechteckiges Pflaster mit der Aufschrift Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage 10 µg/h
Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage 20 Mikrogramm/Stunde

Quadratisches Pflaster mit der Aufschrift Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage 20 µg/h

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von mittelstarken nicht-malignen Schmerzen, wenn ein Opioid zum Erreichen einer adäquaten Analgesie notwendig ist.

Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage ist nicht zur Behandlung akuter Schmerzen geeignet.

Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage sollte jeden 7. Tag appliziert werden.

Patienten ab 18 Jahren

Als Initialdosis sollte als niedrigste Dosis Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage (Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage 5 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster) an-

gewendet werden. Die Opioidanamnese des Patienten (siehe Abschnitt 4.5), sowie der derzeitige Allgemeinzustand und klinische Zustand des Patienten sind dabei zu berücksichtigen.

Dosisstirration

Bei Einleitung der Therapie mit Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage, sind nach Bedarf gegebenenfalls zusätzlich schnell wirksamere Analgetika erforderlich (siehe Abschnitt 4.5), bis unter Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage eine analgetische Wirkung erreicht ist.

Während des Titrationsprozesses kann die Dosis alle 3 Tage (72 Stunden) angepasst werden. Danach sollte das 7-Tage Dosis-Intervall eingehalten werden. Weitere Dosissteigerungen können dann je nach Notwendigkeit einer zusätzlichen Schmerzlinderung und entsprechend des analgetischen Ansprechens des Patienten auf das Pflaster erfolgen.

Zur Dosissteigerung sollte das gegenwärtig applizierte Pflaster durch ein Pflaster mit höherer Wirkstärke ersetzt oder eine Kombination von Pflastern an verschiedenen Körperstellen angewendet werden, um die gewünschte Dosis zu erreichen. Es wird empfohlen, nicht mehr als zwei Pflaster gleichzeitig zu applizieren und die maximale Gesamtdosis von 40 Mikrogramm/Stunde Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage nicht zu überschreiten. In den darauffolgenden 3 bis 4 Wochen sollte kein neues Pflaster auf dieselbe Hautpartie appliziert werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Patienten sind sorgfältig und regelmäßig zu überwachen, um die optimale Dosis und Behandlungsdauer zu bestimmen.

Falls keine adäquate Schmerzkontrolle erreicht wird, sollte das Vorliegen einer Hyperalgesie, Gewöhnung und ein Fortschreiten der zugrunde liegenden Erkrankung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Eine Dosisverringerung von Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage, ein Absetzen der Therapie mit Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage oder eine Neubewertung der Therapie kann angezeigt sein.

Umstellung von Opioiden

Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage kann als alternative Behandlung zu anderen Opioiden angewendet werden. Bei solchen Patienten sollte die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis (Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage 5 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster) eingeleitet und während der Dosisstirration je nach Bedarf zusätzlich ein kurz wirksames Analgetikum (siehe Abschnitt 4.5) angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Änderung der Dosierung von Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage erforderlich.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine spezielle Dosisanpassung von Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage erforderlich.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit einer leichten bis mäßig eingeschränkten Leberfunktion ist keine Dosisanpassung von Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage erforderlich.

Buprenorphin wird in der Leber metabolisiert. Ausmaß und Dauer seiner Wirkung kann bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verändert sein. Deshalb sollten diese Patienten bei der Behandlung mit Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage sorgfältig beobachtet werden.

Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kann es während der Behandlung mit Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage zu einer Akkumulation von Buprenorphin kommen. Bei diesen Patienten sollte eine alternative Behandlung erwogen und Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage, wenn überhaupt, mit Vorsicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Anwendung

Transdermale Anwendung. Das Pflaster sollte 7 Tage lang getragen werden. Das Pflaster darf nicht geteilt oder in Teile geschnitten werden.

Applikation des Pflasters

Um eine wirksame Analgesie von Buprenorphin zu gewährleisten und das Potenzial von Hautreaktionen zu minimieren (siehe Abschnitt 4.4), sollten die folgende Anwendungshinweise beachtet werden:

Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage sollte auf nicht gereizte, intakte Haut an der Außenseite des Oberarms, am oberen Brustkorb, oberen Rücken oder seitlich am Brustkorb appliziert werden, nicht jedoch auf Hautpartien mit großen Narben. Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage sollte auf relativ unbehaarte oder fast unbehaarte Hautpartien aufgeklebt werden. Wenn keine entsprechenden Stellen zur Verfügung stehen, sollten die Haare an der Applikationsstelle mit der Schere entfernt jedoch nicht rasiert werden.

Wenn die Applikationsstelle gereinigt werden muss, sollte dazu nur sauberes Wasser verwendet werden. Seifen, Alkohol, Öle, Lotionen oder Scheuermittel dürfen nicht verwendet werden. Die Haut muss vor Aufkleben des Pflasters trocken sein. Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage sollte unmittelbar nach der Entnahme aus dem versiegelten Beutel aufgeklebt werden. Nach Entfernen der Schutzfolie sollte das transdermale Pflaster mit der Handfläche ungefähr 30 Sekunden lang fest angedrückt werden. Dabei sollte sichergestellt werden, dass das Pflaster vollständig in Kontakt mit der Haut ist, vor allem an den Rändern. Wenn sich die Ränder des Pflasters abzulösen beginnen, können diese mit einem geeigneten Heftpflaster wieder festgeklebt werden, um eine siebentägige Tragezeit zu gewährleisten.

Das Pflaster sollte kontinuierlich 7 Tage lang getragen werden.

Das Pflaster wird durch Baden, Duschen oder Schwimmen normalerweise nicht beeinflusst. Wenn sich ein Pflaster ablöst, sollte ein Neues aufgeklebt und 7 Tage lang getragen werden.

Dauer der Anwendung

Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage darf auf keinen Fall länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine Langzeit-Schmerzbehandlung mit Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage erforderlich ist, sollte sorgfältig und regelmäßig überprüft werden (gegebenenfalls durch Einlegen von Anwendungspausen), ob und in welchem Umfang eine Weiterbehandlung erforderlich ist.

Beendigung der Therapie

Nach Entfernen des Pflasters nehmen die Buprenorphin-Serumkonzentrationen langsam ab, so dass der analgetische Effekt über einen gewissen Zeitraum weiter besteht. Dies ist zu berücksichtigen, wenn sich an eine Therapie mit Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage eine Therapie mit anderen Opioiden anschließen soll. Allgemein gilt, dass ein Opioid zur Folgebehandlung nicht vor Ablauf von 24 Stunden nach Entfernung des Pflasters angewendet werden sollte.

Derzeit liegen nur begrenzte Informationen über die Initialdosis anderer Opioiden nach Absetzen des transdermalen Pflasters vor (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit Fieber oder äußerer Wärme- einwirkung:

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, während des Tragens eines Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage die Applikationsstelle keinen externen Wärmequellen wie Heizkissen, elektrischen Heizdecken, Wärmflaschen, Wärmelampen, Sauna, Whirlpools und beheizten Wasserbetten usw. auszusetzen, da es dadurch zu einer verstärkten Resorption von Buprenorphin kommen könnte. Bei der Behandlung von Patienten mit Fieber ist zu beachten, dass Fieber ebenfalls die Resorption steigern kann. Dadurch kann es zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Buprenorphin und damit zu einem erhöhten Risiko für Opioidreaktionen kommen.

4.3 Gegenanzeigen

Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage darf nicht angewendet werden:

- bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Buprenorphin oder gegen einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1)
- von opioidabhängigen Patienten und zur Drogensubstitution
- bei Krankheitszuständen, bei denen eine schwerwiegende Störung des Atemzentrums und der Atemfunktion vorliegt oder sich entwickeln kann
- bei Patienten, die gleichzeitig MAO-Hemmer erhalten oder diese in den vorausgegangenen 2 Wochen erhalten haben (siehe Abschnitt 4.5)
- bei Patienten, die unter Myasthenia gravis leiden
- bei Patienten, die unter Delirium tremens leiden

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage sollte mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit:

- Atemdepression
- gleichzeitiger Anwendung von anderen zentraldämpfend wirkenden Arzneimitteln (siehe unten und Abschnitt 4.5)
- Anwendung von serotonergen Arzneimitteln (siehe unten und Abschnitt 4.5)
- psychischer Abhängigkeit (Arzneimittel-sucht), Missbrauchsprofil und Vorgeschichte von Drogen- und/oder Alkoholmissbrauch (siehe unten)
- Schlaf-Apnoe
- akuter Alkoholintoxikation
- Kopfverletzungen, intrakraniellen Läsionen oder erhöhtem intrakraniellen Druck, Schock, Bewusstseinsstörungen unbekannter Genese
- schwerer Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2)
- Obstipation

Atemdepression

Mit Buprenorphin wurde eine signifikante Atemdepression in Verbindung gebracht, insbesondere bei intravenöser Gabe. Einige Todesfälle traten nach Überdosierung bei intravenösem Missbrauch von Buprenorphin bei Drogenabhängigen auf, meist bei gleichzeitiger Anwendung von Benzodiazepinen. Weitere Todesfälle wurden nach Überdosierung von Alkohol und Benzodiazepinen in Kombination mit Buprenorphin berichtet (siehe Abschnitt 4.9). Bei der Verordnung von Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage an Patienten mit anamnestisch bekanntem oder vermutetem Drogen- oder Alkoholmissbrauch oder Patienten mit einer schwerwiegenden psychiatrischen Erkrankung ist Vorsicht geboten.

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden wie z. B. Buprenorphin und sedierenden Arzneimitteln wie z. B. Benzodiazepinen oder vergleichbaren Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verordnung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verordnung von Buprenorphin zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet 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 zu informieren auf diese Symptome zu achten (siehe Abschnitt 4.5).

Serotoninsyndrom

Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage mit anderen serotonergen Arzneimitteln wie MAO-Hemmern, selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors, SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (Serotonin Norepinephrine Re-Uptake Inhibitors, SNRI) oder trizyklischen Antidepressiva kann zu einem Serotoninsyndrom, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, führen (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn eine gleichzeitige Behandlung mit anderen serotonergen Arzneimitteln klinisch

angezeigt ist, wird eine sorgfältige Beobachtung des Patienten empfohlen, insbesondere bei Behandlungsbeginn und Dosiserhöhungen. Die Symptome des Serotoninsyndroms umfassen unter anderem Veränderungen des Gemütszustandes, autonome Instabilität, neuromuskuläre Auffälligkeiten und/oder gastrointestinale Symptome. Wenn ein Serotoninsyndrom vermutet wird, sind je nach der Schwere der Symptome eine Dosisverringerung oder das Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

Buprenorphin ist ein μ -Opioidagonist, der als reiner Agonist in Bezug auf Analgesie und als partieller Agonist in Bezug auf seine atemdepressiven Eigenschaften wirkt (siehe Abschnitt 5.1).

Wirkungen bei längerfristiger Anwendung und Gewöhnung

Bei allen Patienten kann die wiederholte Anwendung von Opioiden zur Entwicklung einer Gewöhnung an die analgetische Wirkung, Hyperalgesie, körperlichen oder psychischen Abhängigkeit führen, wohingegen bei einigen Nebenwirkungen wie z. B. opioid-induzierter Obstipation nur eine teilweise Gewöhnung auftritt. Vor allem von Patienten mit chronischen, nicht durch Krebs hervorgerufenen Schmerzen wurde berichtet, dass sie bei einer Dauerbehandlung langfristig keine nennenswerte Verbesserung ihrer Schmerzsymptomatik erfahren. Es wird empfohlen, die Notwendigkeit einer weiteren Therapie mit Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage bei jeder neuen Verordnung für die Patienten zu überprüfen. Falls das Fortführen der Behandlung keinen Nutzen erbringt, sollte die Dosis allmählich verringert werden, um einem Entzugssyndrom vorzubeugen.

Opioidkonsumstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Die wiederholte Anwendung von Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage kann zu einer Opioidkonsumstörung (Opioid Use Disorder, OUD) führen. Missbrauch oder ein vorsätzlicher falscher Gebrauch von Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage kann zu einer Überdosierung und/oder zum Tod führen. Das Risiko, eine OUD zu entwickeln, ist bei Patienten mit einer persönlichen oder familiären Vorgeschichte (Eltern oder Geschwister) von Substanzgebrauchsstörungen (einschließlich Alkoholkonsumstörungen), bei aktuellen Tabakkonsumenten oder bei Patienten mit einer persönlichen Vorgeschichte anderer psychischer Störungen (z. B. schwere Depressionen, Angst- und Persönlichkeitsstörungen) erhöht. Patienten, die mit Opioid-Medikamenten behandelt werden, sollten auf Anzeichen einer OUD überwacht werden, wie z. B. Drogensuchverhalten (z. B. zu frühes Nachfragen nach dem Erneuern der Verordnung), insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Risiko. Dies schließt die Überprüfung der gleichzeitigen Gabe von Opioiden und Psychopharmaka (wie Benzodiazepinen) ein. Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer OUD sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden. Wenn ein Absetzen von Opioiden erfolgen soll, siehe Abschnitt 4.4. „Wirkungen bei längerfristiger Anwendung und Gewöhnung“.

Entzugssyndrom

Bei abrupter Beendigung der Therapie kann ein Entzugssyndrom auftreten. Entzugsserscheinungen (Abstinenzsyndrom), wenn sie überhaupt auftreten, sind im Allgemeinen leicht, beginnen nach 2 Tagen und können bis zu 2 Wochen anhalten. Entzugssymptome sind u. a. Agitiertheit, Angst, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinesie, Tremor und gastrointestinale Störungen. Wenn die Therapie mit Buprenorphin nicht mehr länger erforderlich ist, kann es ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten der Symptome eines Entzugssyndroms zu vermeiden. Die Gabe von Buprenorphin bei Personen, die physisch von reinen μ -Opioid-Agonisten abhängig sind, kann ein Entzugssyndrom auslösen, abhängig vom Grad der körperlichen Abhängigkeit sowie dem Zeitpunkt der Gabe und der Dosis von Buprenorphin.

Schlafbezogene Atmungsstörungen

Opiode 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 Opioid-Gesamtdosis in Betracht gezogen werden.

Hautreaktionen an der Applikationsstelle

Um das Risiko des Auftretens von Hautreaktionen an der Applikationsstelle zu minimieren, ist es wichtig, die Dosierungsanweisungen zu befolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Reaktionen an der Applikationsstelle mit Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage zeigen sich in der Regel durch eine leichte oder mäßige Hautentzündung (Kontaktdermatitis), deren typisches Erscheinungsbild Erytheme, Ödeme, Pruritus, Ausschlag, kleine Bläschen (Vesikel) und ein schmerzhaftes/brennendes Gefühl an der Applikationsstelle umfassen kann. Meistens ist die Ursache eine Hautreizung (irritierende Kontaktdermatitis), und die Reaktionen klingen spontan ab, nachdem Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage entfernt wurde.

Patienten und Pflegepersonal sollten entsprechend instruiert werden, die Applikationsstellen auf solche Reaktionen zu überwachen. Wenn der Verdacht auf eine allergische Kontaktdermatitis besteht, sollten entsprechende diagnostische Verfahren durchgeführt werden, um festzustellen, ob eine Sensibilisierung aufgetreten ist und welche Ursache sie tatsächlich hat (Buprenorphin und/oder andere Bestandteile des Pflasters).

Da CYP3A4-Inhibitoren den Buprenorphin-Spiegel erhöhen können (siehe Abschnitt 4.5), sollte bei Patienten, die bereits mit CYP3A4-Inhibitoren behandelt werden, die Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage-Dosis sorgfältig titriert werden. Bei diesen Patienten reicht eine reduzierte Dosis unter Umständen bereits aus.

Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage wird nicht zur Schmerzbehandlung unmittelbar postoperativ oder in anderen Situationen mit geringem therapeutischen Index empfohlen,

oder wenn sich die Anforderungen an die Analgesie schnell verändern.

Buprenorphin kann bei Patienten mit Anfallsleiden in der Vorgeschichte die Krampfschwelle absenken.

Schwere fieberhafte Erkrankungen können die Resorptionsrate von Buprenorphin aus Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage transdermalen Pflastern erhöhen.

Beim Menschen wurden unter Buprenorphin-Therapie begrenzte euphorisierende Wirkungen beobachtet. Dies könnte zu einem gewissen Missbrauch des Arzneimittels führen.

Endokrines System

Opiode können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- oder -Gonaden-Achsen beeinflussen. Zu den möglichen Veränderungen zählen ein Anstieg von Prolaktin im Serum und eine Abnahme von Kortisol und Testosteron im Plasma. Aufgrund dieser Hormonveränderungen können sich klinische Symptome manifestieren.

Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage sollte nicht in höherer Dosierung als empfohlen angewendet werden.

Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

Die Anwendung von Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Wirkstoffe auf die Pharmakokinetik von Buprenorphin

Buprenorphin wird primär durch Glukuronidierung und im geringeren Maß (ca. 30 %) durch CYP3A4 metabolisiert. Eine gleichzeitige Behandlung mit CYP3A4 Inhibitoren könnten deshalb zu höheren Plasmaspiegeln und damit einer stärkeren Wirkung des Buprenorphins führen.

Eine Interaktions-Studie mit dem CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol zeigte keine klinisch relevante Erhöhung der durchschnittlichen maximalen Plasmakonzentration (C_{max}) oder der gesamten Verfügbarkeit (AUC) des Buprenorphins nach Behandlung mit Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage in Kombination mit Ketoconazol gegenüber der Behandlung mit Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage alleine.

Die Wechselwirkung von Buprenorphin mit CYP3A4-Enzyminduktoren wurde nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage und Enzyminduktoren (wie z. B. Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin und Rifampicin) kann potenziell zu einer erhöhten Clearance und somit zu einer reduzierten Wirksamkeit führen.

Eine Abnahme der Leberdurchblutung, die durch bestimmte Allgemeinanästhetika (z. B. Halothan) und andere Arzneimittel induziert werden kann, kann die hepatische Elimination von Buprenorphin verlangsamen.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage darf nicht gleichzeitig mit MAO-Hemmern oder bei Patienten angewendet werden, die in den vorausgegangenen 2 Wochen MAO-Hemmer erhalten haben (siehe Abschnitt 4.3).

Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage sollte bei gleichzeitiger Verabreichung mit folgenden Arzneimitteln vorsichtig angewendet werden:

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

Andere ZNS-dämpfende Arzneimittel: andere Opioidderivate (Analgetika und Antitussiva, die z. B. Morphin, Dextropropoxyphen, Codein, Dextromethorphan oder Noscapin enthalten). Bestimmte Antidepressiva, sedierende H1-Rezeptorantagonisten, Alkohol, Anxiolytika, Neuroleptika, Clonidin und verwandte Substanzen. Diese Kombinationen verstärken die ZNS-dämpfenden Wirkungen.

Die gleichzeitige Anwendung mit sedierenden Arzneimitteln wie z. B. Benzodiazepinen oder vergleichbaren Arzneimitteln 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). Zu diesen Arzneimitteln zählen Sedativa oder Hypnotika, Allgemeinanästhetika, andere Opioid-Analgetika, Phenothiazine, zentral wirksame Antiemetika, Benzodiazepine und Alkohol.

Bei typischen analgetischen Dosierungen wird Buprenorphin als reiner μ -Rezeptor-Agonist beschrieben. In klinischen Studien mit Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage, bei denen mit reinen μ -Opioid-Agonisten behandelte Patienten (bis zu 90 mg orales Morphin oder orales Morphinäquivalent pro Tag) auf Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage umgestellt wurden, gab es keine Berichte über Abstinenzsyndrome oder Opioid-Entzugsscheinungen während der Umstellung vom Ausgangsopioid auf Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage (siehe Abschnitt 4.4).

Es gibt Hinweise darauf, dass eine therapeutische Dosierung von Buprenorphin die analgetische Wirksamkeit üblicher Dosierungen anderer Opioid-Agonisten nicht verringert. Wenn Buprenorphin innerhalb des normalen therapeutischen Rahmens angewendet wird, können übliche Dosierungen von Opioid-Agonisten angewendet werden, bevor die Wirkung von Buprenorphin beendet ist, ohne die Analgesie zu beeinträchtigen. Bei Personen, die hohe Opioid-Dosierungen erhalten kann Buprenorphin unter Umständen das Auftreten von Entzugssymptomen auslösen. Eine Anwendung von Buprenorphin bei Patienten die an einer Opioid Agonisten Abhängigkeit leiden, kann unter Umständen ein Entzugssyndrom auslösen, abhängig von dem Ausmaß der kör-

perlichen Abhängigkeit, dem Zeitpunkt und der Dosis von Buprenorphin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten über die Anwendung von Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage bei schwangeren Frauen vor. Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Buprenorphin passiert die Plazentaschranke und Buprenorphin und der aktive Metabolit Norbuprenorphin können im Serum, Urin und Mekonium von Neugeborenen nach einer Exposition im Uterus nachgewiesen werden.

Gegen Ende der Schwangerschaft können hohe Dosen von Buprenorphin auch bereits nach kurzer Anwendungsdauer eine Atemdepression bei Neugeborenen hervorrufen. Die Langzeitanwendung von Buprenorphin während der Schwangerschaft kann bei Neugeborenen ein Opioid-Entzugssyndrom hervorrufen.

Deshalb sollte Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage während der Schwangerschaft und von Frauen im gebärfähigen Alter ohne zuverlässige Verhütungsmethode nicht angewendet werden, es sei denn, dass ein möglicher Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Stillzeit

Buprenorphin wird bei Menschen in die Muttermilch ausgeschieden. Studien an Ratten haben gezeigt, dass Buprenorphin die Laktation hemmen kann. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Tierdaten haben eine Ausscheidung von Buprenorphin in die Milch gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage sollte während der Stillzeit mit Vorsicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Wirkung von Buprenorphin auf die menschliche Fertilität vor. In einer Studie zur Fertilität und frühen Embryonalentwicklung wurden bei männlichen oder weiblichen Ratten keine Wirkungen auf Reproduktionsparameter beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt insbesondere zu Behandlungsbeginn und im Zusammenwirken mit anderen zentral wirkenden Substanzen, einschließlich Alkohol, Beruhigungsmitteln, Sedativa und Hypnotika. Eine individuelle Empfehlung sollte vom behandelnden Arzt gegeben werden. Eine gene-

relle Einschränkung ist nicht erforderlich in Fällen mit stabiler Dosierung.

Patienten, bei denen zu Beginn der Behandlung oder bei Titration zu höheren Dosen Nebenwirkungen auftreten (z. B. Schwindel, Schläfrigkeit, verschwommenes Sehen), sollten mindestens in den ersten 24 Stunden nach Entfernen des Pflasters kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen, die unter Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage in der klinischen Anwendung beobachtet wurden, sind ähnlich, wie die bei anderen Opioid-Analgetika, z. B. Atemdepression (insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen) und Hypotonie (siehe Abschnitt 4.4).

Folgende Nebenwirkungen sind aufgetreten: 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)

Erkrankungen des Immunsystems:

Gelegentlich: Überempfindlichkeit
Selten: Anaphylaktische Reaktion
Nicht bekannt: Anaphylaktoide Reaktion

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Häufig: Appetitlosigkeit
Selten: Dehydratation

Psychiatrische Erkrankungen:

Häufig: Verwirrtheit, Depression, Schlaflosigkeit, Nervosität, Angstzustände
Gelegentlich: Affektlabilität, Schlafstörungen, Unruhe, Agitiertheit, euphorische Stimmung, Halluzinationen, verminderte Libido, Alpträume, Aggressionen
Selten: Psychose
Sehr selten: Arzneimittelabhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4), Stimmungsschwankungen
Nicht bekannt: Depersonalisation

Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig: Kopfschmerzen, Schwindel, Somnolenz
Häufig: Tremor
Gelegentlich: Sedierung, Geschmacksstörungen, Dysarthrie, Hypoästhesie, Gedächtnisstörung, Migräne, Synkope, Koordinationsstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Parästhesien
Selten: Gleichgewichtsstörungen, Sprechstörungen
Sehr selten: Unwillkürliche Muskelkontraktionen
Nicht bekannt: Krampfanfälle, Schlafapnoe Syndrom, Hyperalgesie

Augenerkrankungen:

Gelegentlich: Trockenes Auge, verschwommenes Sehen
Selten: Sehstörungen, Lidödeme, Miosis

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Gelegentlich: Tinnitus, Vertigo
Sehr selten: Ohrschmerzen

Herzerkrankungen:

Gelegentlich: Palpitationen, Tachykardie
Selten: Angina pectoris

Gefäßerkrankungen:

Gelegentlich: Hypotonie, Kreislaufkollaps, Hypertonie, Hautrötung mit Hitzegefühl
Selten: Vasodilatation, Orthostasesyndrom

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Häufig: Dyspnoe
Gelegentlich: Husten, Giemen, Schluckauf
Selten: Atemdepression, respiratorische Insuffizienz, Verschlimmerung von Asthma, Hyperventilation, Rhinitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig: Obstipation, Übelkeit, Erbrechen
Häufig: Abdominalschmerz, Diarrhoe, Dyspepsie, Mundtrockenheit
Gelegentlich: Flatulenz
Selten: Dysphagie, Ileus
Nicht bekannt: Divertikulitis

Leber- und Gallenerkrankungen:

Nicht bekannt: Gallenkolik

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Sehr häufig: Pruritus, Erythem
Häufig: Ausschlag, Schwitzen, Exanthema
Gelegentlich: Trockene Haut, Urtikaria
Selten: Gesichtssödeme
Sehr selten: Pusteln, Bläschen
Nicht bekannt: Kontaktdermatitis, Hautverfärbung an der Anwendungsstelle

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Häufig: Muskelschwäche
Gelegentlich: Myalgie, Muskelspasmen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Gelegentlich: Harninkontinenz, Harnretention, Harnverhaltung

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Selten: Erektionsstörungen, sexuelle Funktionsstörungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr häufig: Reaktionen an der Applikationsstelle¹⁾
Häufig: Müdigkeit, Schwächezustände, periphere Ödeme
Gelegentlich: Ermüdung, Fieber, Schüttelfrost, Ödeme, Arzneimittelentzugssyndrom, Brustschmerzen
Selten: Grippeähnliche Erkrankung
Nicht bekannt: Arzneimittelentzugssyndrom bei Neugeborenen, Toleranz

Untersuchungen:

Gelegentlich: Alaninaminotransferase erhöht, Gewichtsabnahme

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen:

Gelegentlich: Verletzungen durch Unfälle, Stürze

- ¹ U. a. typische Anzeichen und Symptome einer Kontaktdermatitis (irritativ oder allergisch): Erythem, Ödem, Pruritus, Ausschlag, Bläschen, schmerzhaftes/brennendes Gefühl an der Applikationsstelle.
- * In einigen Fällen traten verzögert lokale allergische Reaktionen (allergische Kontakt-dermatitis) mit deutlichen Entzündungszeichen auf. Mechanische Verletzungen beim Entfernen des Pflasters (z. B. Rissbildung) sind bei Patienten mit empfindlicher Haut ebenfalls möglich. Eine chronische Entzündung kann zu lang andauernden Folgen führen, wie z. B. postinflammatorischer Hyper- und Hypopigmentierung, sowie zu trockenen und dicken schuppigen Hautläsionen, die Narben sehr ähnlich sein können. In diesen Fällen sollte die Behandlung mit Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage beendet werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Buprenorphin hat ein geringes Abhängigkeitsrisiko. Nach Absetzen von Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage sind Entzugssymptome unwahrscheinlich. Dies kann durch die sehr langsame Dissoziation von Buprenorphin vom Opioidrezeptor bedingt sein und die langsame Abnahme der Buprenorphin-Konzentrationen im Serum (gewöhnlich über einen Zeitraum von 30 Stunden nach Entfernen des letzten Pflasters). Nach Langzeitanwendung von Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage können jedoch Entzugssymptome vergleichbar denjenigen bei Opiatentzug nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Zur Symptomatik gehören Agitiertheit, Angstzustände, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinesie, Tremor und gastrointestinale 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Es sind ähnliche Symptome wie bei anderen zentral wirksamen Analgetika zu erwarten. Dazu können Atemdepression einschließlich Apnoe, Sedierung, Benommenheit, Übelkeit, Erbrechen, Herz-Kreislauf-Kollaps und ausgeprägte Miosis gehören.

Behandlung

Alle Pflaster von der Haut des Patienten entfernen. Atemwege freimachen und freihalten,

entsprechend der Symptomatik Atmung unterstützen oder überwachen und angemessene Körpertemperatur und Flüssigkeitsbilanz aufrechterhalten. Sauerstoff, intravenöse Flüssigkeit, Vasopressoren und andere unterstützende Maßnahmen sollten entsprechend der Symptomatik eingesetzt werden.

Ein spezifischer Opioidantagonist wie Naloxon kann die Wirkungen von Buprenorphin aufheben, auch wenn Naloxon die Wirkungen von Buprenorphin unter Umständen weniger wirksam umkehrt als andere μ -Opioidantagonisten. Die Behandlung mit intravenöser Naloxon-Dauerinfusion sollte mit der üblichen Dosis eingeleitet werden; es können aber auch hohe Dosen erforderlich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, Opiode.

ATC-Code: N02 AE01

Buprenorphin ist ein μ -Opioidagonist, der als reiner Agonist in Bezug auf Analgesie und als partieller Agonist in Bezug auf seine atemdepressiven Eigenschaften wirkt. Es besitzt auch eine antagonistische Aktivität am κ -Opioidrezeptor.

Andere pharmakologische Wirkungen

In-vitro- und Tierstudien zeigen verschiedene Wirkungen natürlicher Opiode wie z. B. Morphin auf Bestandteile des Immunsystems; die klinische Bedeutung dieser Befunde ist unbekannt. Ob Buprenorphin, ein halbsynthetisches Opioid, immunologische Wirkungen ähnlich wie Morphin besitzt, ist unbekannt.

Wie bei anderen Opioidanalgetika besteht auch bei Buprenorphin ein potenzielles Risiko für eine Atemdepression. Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass Buprenorphin ein partieller Agonist in Bezug auf seine atemdepressive Aktivität ist, und es wurde ein Sättigungseffekt nach intravenösen Dosen von mehr als $2 \mu\text{g}/\text{kg}$ beobachtet. Eine Atemdepression scheint bei therapeutischen Dosen der transdermalen Darreichungsform selten aufzutreten [bis zu $40 \mu\text{g}/\text{h}$].

Die Wirksamkeit wurde im Rahmen von sieben Phase-III-Pivotalstudien mit einer Dauer von bis zu 12 Wochen bei Patienten mit nicht-malignen Schmerzen unterschiedlicher Genese, u. a. bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Osteoarthritis und Rückenschmerzen, untersucht. Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage führte zu einer klinisch signifikanten Senkung der Schmerzcores (etwa 3 Punkte auf der BS-11-Skala) und einer signifikant stärkeren Schmerzkontrolle als Placebo.

Auch eine offene Langzeit-Extensionsstudie ($n = 384$) wurde bei Patienten mit nicht-malignen Schmerzen durchgeführt. Unter Langzeitgabe wurde eine Schmerzkontrolle bei 63 % der Patienten über sechs Monate, bei 39 % der Patienten über 12 Monate, 13 % der Patienten über 18 Monate und bei 6 % der Patienten über 21 Monate erreicht. Etwa 17 % der Patienten wurden unter der 5-mg-

Dosis, 35 % unter der 10-mg-Dosis und 48 % unter der 20-mg-Dosis stabilisiert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es gibt Belege auf eine enterohepatische Rezirkulation.

Untersuchungen an trächtigen und nicht-trächtigen Ratten haben gezeigt, dass Buprenorphin sowohl die Blut-Hirn-Schranke als auch die Plazenta-Schranke passiert. Nach parenteraler Gabe waren die Konzentrationen im Gehirn (nur unverändertes Buprenorphin vorhanden) 2- bis 3-fach höher als nach oraler Gabe. Nach intramuskulärer oder oraler Anwendung kumuliert Buprenorphin offenbar im Gastrointestinal-lumen des Fötus – vermutlich auf Grund der biliären Ausscheidung, da der enterohepatische Kreislauf noch nicht voll entwickelt ist.

Jedes Pflaster gibt bis zu 7 Tage lang kontinuierlich Buprenorphin ab. Der Steady-State wird während der ersten Applikation erreicht. Nach Entfernen des Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage-Pflasters nehmen die Buprenorphin-Konzentrationen zunächst innerhalb von 12 Stunden um etwa 50 % ab. Danach liegen mittlere Eliminationshalbwertszeiten zwischen 30 und 45 Stunden.

Resorption

Nach der Applikation von Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage diffundiert Buprenorphin aus dem Pflaster durch die Haut. In klinischen pharmakologischen Studien betrug die mediane Zeit für Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage 10 Mikrogramm/Stunde, bis zur Detektion nachweisbarer Buprenorphin-Konzentrationen (25 Pikogramm/ml) etwa 17 Stunden. Die Analyse des Buprenorphin-Restgehalts in Pflastern nach 7-tägiger Anwendung zeigt, dass etwa 15 % der ursprünglichen Beladung abgegeben wurden. Eine Studie zur Bioverfügbarkeit im Vergleich zur intravenösen Anwendung bestätigt, dass diese Menge systemisch resorbiert wird. Die Buprenorphin-Konzentrationen im Blut bleiben während der 7-tägigen Applikation des Pflasters relativ konstant.

Applikationsstelle

Eine Studie mit gesunden Probanden wies nach, dass das pharmakokinetische Profil von Buprenorphin bei Abgabe aus Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage ähnlich ist, wenn das Pflaster auf die Außenseite des Oberarms, den oberen Brustkorb, den oberen Rücken oder seitlich am Brustkorb aufgeklebt wird (mittlere axilläre Linie, 5. Interkostalraum). Die Resorption variiert im gewissen Maße in Abhängigkeit von der Applikationsstelle und die Aufnahme ist maximal ca. 26 % höher bei Applikation auf den oberen Rücken im Vergleich zur Applikation seitlich am Brustkorb.

In einer Studie mit gesunden Probanden, die Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage wiederholt an derselben Stelle erhielten, zeigte sich eine fast doppelt so hohe Aufnahme von Buprenorphin verglichen mit einer 14-tägigen Ruhephase. Aus diesem Grund wird ein Wechsel der Applikationsstellen empfohlen. Ein neues Pflaster sollte erst nach 3 bis 4 Wochen wieder auf dieselbe Hautpartie geklebt werden.

In einer Studie bei gesunden Probanden verursachte die Applikation eines Heizkissens direkt auf das transdermale Pflaster einen vorübergehenden Anstieg der Blutkonzentrationen von Buprenorphin um 26 bis 55 %. Die Konzentrationen normalisierten sich innerhalb von 5 Stunden nach Entfernung der Wärmequelle. Aus diesem Grund wird empfohlen, keine Wärmequellen wie Wärmflaschen, Heizkissen oder elektrische Heizdecken direkt mit dem Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage-Pflaster in Kontakt zu bringen. Wird ein Heizkissen unmittelbar nach Entfernung des Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage-Pflasters auf die Applikationsstelle gelegt, so verändert dies die Resorption aus dem Hautdepot nicht.

Verteilung

Buprenorphin wird zu etwa 96 % an Plasmaproteine gebunden.

Studien mit intravenös appliziertem Buprenorphin zeigten ein großes Verteilungsvolumen; dies impliziert, dass es zu einer ausgedehnten Verteilung von Buprenorphin kommt. In einer Studie mit intravenös angewendetem Buprenorphin bei gesunden Probanden betrug das Verteilungsvolumen im Steady-State 430 l; dies zeigt das große Verteilungsvolumen und die Lipophilie des Wirkstoffs.

Nach intravenöser Anwendung werden Buprenorphin und seine Metabolite in die Galle sezerniert und innerhalb weniger Minuten in den Liquor cerebrospinalis verteilt. Die Buprenorphin-Konzentrationen im Liquor betragen etwa 15 % bis 25 % der gleichzeitig gemessenen Plasmakonzentrationen.

Biotransformation und Elimination

Der Metabolismus von Buprenorphin in der Haut nach Applikation von Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage ist vernachlässigbar gering. Nach transdermaler Applikation wird Buprenorphin über den hepatischen Metabolismus eliminiert und anschließend biliär und renal in Form löslicher Metaboliten ausgeschieden. Der hepatische Metabolismus, an dem die Enzyme CYP3A4 und UGT1A1/1A3 beteiligt sind, führt zu zwei primären Metaboliten, Norbuprenorphin beziehungsweise Buprenorphin-3-O-Glucuronid. Norbuprenorphin wird vor der Elimination glucuronidiert. Buprenorphin wird auch in den Fäzes ausgeschieden. In einer Studie bei postoperativen Patienten betrug die Gesamteliminationsrate von Buprenorphin etwa 55 l/Stunde.

Norbuprenorphin ist der einzige bekannte aktive Metabolit von Buprenorphin.

Wirkung von Buprenorphin auf die Pharmakokinetik anderer Wirkstoffe

Basierend auf *in vitro* Studien mit humanen Mikrosomen und Hepatozyten hat Buprenorphin in Konzentrationen, wie sie durch das Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage 20 Mikrogramm/Stunde Pflaster erreicht werden nicht die Fähigkeit den durch die CYP450 Enzyme CYP1A2, CYP2A6, CYP3A4 vermittelten Metabolismus zu inhibieren. Die Wirkung auf den Metabolismus durch CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19 wurde nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Bei mit Buprenorphin behandelten Ratten wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität oder die allgemeine Reproduktionsleistung beobachtet. In Studien an Ratten und Kaninchen mit Buprenorphin zur embryo-fetalen Entwicklungstoxizität ließen sich keine embryo-fetalen toxischen Wirkungen feststellen. Bei einer Studie an Ratten zur prä- und postnatalen Entwicklungstoxizität mit Buprenorphin kam es bei den Nachkommen zu erhöhter Sterblichkeit, vermindertem Körpergewicht sowie gleichzeitig beim Muttertier zu verminderter Nahrungsaufnahme und klinischen Anzeichen.

Genotoxizität

Eine Standardbatterie an Genotoxizitätstests zeigte, dass Buprenorphin nicht genotoxisch ist.

Kanzerogenes Potential

Langzeituntersuchungen an Ratte und Maus ergaben keine für den Menschen relevanten Belege auf ein kanzerogenes Potenzial.

Systemische Toxizität und dermale Toxizität

In Untersuchungen an Ratten, Kaninchen, Meerschweinchen, Hunden und Minischweinen zur Toxizität bei einmaliger und wiederholter Anwendung verursachte Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage minimale oder keine unerwünschten systemischen Ereignisse. Demgegenüber wurden bei allen untersuchten Spezies Hautirritationen beobachtet. 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

Selbstklebende Matrix (mit Buprenorphin)

Oleyloleat
Povidon K 90
4-Oxopentansäure
Poly[acrylsäure-co-butylacrylat-co-(2-ethylhexyl)acrylat-co-vinylacetat] (5:15:75:5) quervernetzt

Selbstklebende Matrix (ohne Buprenorphin)

Poly[acrylsäure-co-butylacrylat-co-(2-ethylhexyl)acrylat-co-vinylacetat] (5:15:75:5) nicht quervernetzt

Trennfolie zwischen den beiden selbstklebenden Matrices mit und ohne Buprenorphin

Poly(ethylenterephthalat)

Trägerschicht

Poly(ethylenterephthalat)

Schutzfolie

Poly(ethylenterephthalat), silikonisiert, einseitig mit Aluminium beschichtet

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Versiegelter kindersicherer Beutel; Ober- und Unterschicht des Beutels bestehen aus dem gleichen heißsiegfähigen Laminat, bestehend aus (von außen nach innen) Papier, PET, Copolymer basierend auf Polyethylen, Aluminium und Poly(acrylsäure-co-ethylen)

Packungsgrößen: 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10 oder 12 transdermale Pflaster.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Pflaster darf nicht verwendet werden, wenn die Versiegelung des Beutels nicht intakt ist.

Beseitigung nach Gebrauch:

Beim Wechseln des Pflasters das gebrauchte Pflaster entfernen, mit der Klebeseite nach innen zusammenfalten und sicher und für Kinder unzugänglich beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mundipharma GmbH
De-Saint-Exupéry-Straße 10
60549 Frankfurt am Main
Telefon: (0 69) 506029-000
Telefax: (0 69) 506029-201

Mitvertrieb:
Libra-Pharm GmbH
52078 Aachen
Tel: (0241) 569 1111
Fax: (0241) 569 1112

8. Zulassungsnummern

96143.00.00
96144.00.00
96145.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
01. Dezember 2016
Datum der letzten Verlängerung:
19. März 2018

10. Stand der Information

April 2023

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt