

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Buprenorphin axunio 35 Mikrogramm/Stunde Transdermales Pflaster
Buprenorphin axunio 52,5 Mikrogramm/Stunde Transdermales Pflaster
Buprenorphin axunio 70 Mikrogramm/Stunde Transdermales Pflaster

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Buprenorphin axunio 35 Mikrogramm/Stunde Transdermales Pflaster
Jedes transdermale Pflaster enthält 20 mg Buprenorphin.

Wirkstoffhaltige Fläche: 25 cm²

Nominale Abgaberate: 35 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde (über einen Zeitraum von 96 Stunden).

Buprenorphin axunio 52,5 Mikrogramm/Stunde Transdermales Pflaster
Jedes transdermale Pflaster enthält 30 mg Buprenorphin.

Wirkstoffhaltige Fläche: 37,5 cm²

Nominale Abgaberate: 52,5 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde (über einen Zeitraum von 96 Stunden).

Buprenorphin axunio 70 Mikrogramm/Stunde Transdermales Pflaster
Jedes transdermale Pflaster enthält 40 mg Buprenorphin.

Wirkstoffhaltige Fläche: 50 cm²

Nominale 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

Buprenorphin axunio 35 Mikrogramm/Stunde Transdermales Pflaster
Rechteckiges beigefarbenes Pflaster, mit abgerundeten Ecken und in blauer Drucktinte beschriftet mit „Buprenorphin“ und „35 µg/h“.

Buprenorphin axunio 52,5 Mikrogramm/Stunde Transdermales Pflaster
Rechteckiges beigefarbenes Pflaster, mit abgerundeten Ecken und in blauer Drucktinte beschriftet mit „Buprenorphin“ und „52,5 µg/h“.

Buprenorphin axunio 70 Mikrogramm/Stunde Transdermales Pflaster
Rechteckiges beigefarbenes Pflaster, mit abgerundeten Ecken und in blauer Drucktinte beschriftet mit „Buprenorphin“ und „70 µg/h“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Buprenorphin ist für die Behandlung von akuten Schmerzen nicht geeignet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Patienten über 18 Jahre

Die Dosierung soll grundsätzlich der Situation des einzelnen Patienten (Schmerzstärke, Leidensdruck, individuelle Reaktion) angepasst werden. Es ist jeweils die niedrigste ausreichend schmerzlindernde Dosierung anzustreben. Für eine entsprechend adaptive Behandlung stehen drei Stärken des transdermalen Pflasters zur Verfügung: Buprenorphin axunio 35 Mikrogramm/Stunde, Buprenorphin axunio 52,5 Mikrogramm/Stunde und Buprenorphin axunio 70 Mikrogramm/Stunde.

Wahl der Anfangsdosis

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

Bei Umstellung von einem Analgetikum der WHO-Stufe III (stark wirksames Opioid) auf Buprenorphin 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 axunio 35 Mikrogramm/Stunde) 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 Buprenorphin 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 axunio 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 Buprenorphin über die ersten 12 Stunden in unveränderter Dosierung gegeben werden und geeignete Zusatzmedikation in den folgenden 12 Stunden bedarfsorientiert.

Dosistitrierung und Erhaltungstherapie

Buprenorphin axunio 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 Buprenorphin axunio 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. Patienten, die während der Erhaltungstherapie einer zusätzlichen Analgetikagabe bedürfen (z. B. bei Schmerzspitzen), können alle 24 Stunden 1 bis 2 Sublingualtabletten mit jeweils 0,2 mg Buprenorphin zusätzlich zu dem transdermalen Pflaster einnehmen. Bei regelmäßiger Notwendigkeit von zusätzlich 0,4 mg bis 0,6 mg Buprenorphin sublingual sollte die nächsthöhere Pflasterstärke eingesetzt werden.

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Änderung der Dosierung von Buprenorphin 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 solche Patienten bei Behandlung mit Buprenorphin einer sorgfältigen Kontrolle unterliegen.

Art der Anwendung

Buprenorphin axunio 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 Buprenorphin axunio beeinträchtigen könnten.

Die Haut muss vor der Applikation vollkommen trocken sein. Buprenorphin axunio soll unmittelbar nach Entnahme aus dem Beutel appliziert werden. Nach Entfernung der Schutzfolie wird das transdermale Pflaster mit der flachen Hand ca. 30 Sekunden fest auf die gewählte Hautstelle gepresst. Das Pflaster wird durch Baden, Duschen oder Schwimmen nicht beeinflusst. Es darf jedoch keiner starken Hitze ausgesetzt werden (z. B. Sauna, Infrarotbestrahlung).

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

Behandlungsziele und Absetzen der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Buprenorphin axunio 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 axunio 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).

Dauer der Anwendung

Buprenorphin axunio sollte auf keinen Fall länger als therapeutisch unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine länger dauernde Schmerzbehandlung mit Buprenorphin axunio erforderlich erscheint, sollte sorgfältig und in regelmäßigen Abständen regelmäßig überprüft werden (gegebenenfalls durch Einlegen von Anwendungspausen), ob und inwieweit ein medizinisches Erfordernis weiter besteht.

Absetzen von Buprenorphin axunio

Nach Entfernen von Buprenorphin axunio 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

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

4.3 Gegenanzeigen

Buprenorphin axunio 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

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

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

Buprenorphin hat ein wesentlich niedrigeres Abhängigkeitspotenzial als reine Opioid-Agonisten. In Studien mit Buprenorphin an gesunden Probanden und Patienten wurden keine Entzugsreaktionen beobachtet. Nach einer Langzeitanwendung von Buprenorphin können jedoch Entzugssymptome, die einem Opiatentzug ähnlich sind, nicht völlig ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.8). Diese Symptomatik umfasst: Erregung, Angst, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinesie, Zittern und gastrointestinale Beschwerden.

Bei Patienten, die Opiode missbräuchlich anwenden, kann die Substitution mit Buprenorphin Entzugssymptome 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 Buprenorphin können sich eine Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit und eine Opioidgebrauchsstörung entwi-

ckeln. Die wiederholte Anwendung von Buprenorphin 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 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 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 Folge Rezepten). 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 Buprenorphin einer sorgfältigen Kontrolle unterliegen.

Die Anwendung von Buprenorphin kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

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

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

sonen zu informieren, auf diese Symptome zu achten (siehe Abschnitt 4.5).

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 Opioidgesamtosis in Betracht gezogen werden.

Serotoninsyndrom

Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin 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.

Kinder und Jugendliche

Da Buprenorphin 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 Buprenorphin axunio 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 axunio auf evtl. verstärkte Opioidreaktionen 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 Opioids Pethidin sind lebensbedrohliche Wechselwirkungen beobachtet worden, die das Zentralnervensystem sowie Atmungs- und Kreislauf-funktion betrafen. Dieselben Wechselwirkungen mit MAO-Hemmstoffen sind bei Buprenorphin nicht auszuschließen (siehe Abschnitt 4.3).

Bei gemeinsamer Anwendung von Buprenorphin mit anderen Opioiden, Anästhetika, Hypnotika, Sedativa, 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.

Buprenorphin 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 trizyklischen 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 Buprenorphin gesteigert (Inhibitoren) oder gemindert (Induktoren) sein.

Sedativa wie Benzodiazepine oder ähnliche Substanzen:

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen 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 Buprenorphin und die Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt sein (siehe Abschnitt 4.4).

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

Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin und Anticholinergika oder Arzneimitteln mit anticholinergischer Wirkung (z.B. trizyklische 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 Buprenorphin 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 Buprenorphin während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Stillzeit

Buprenorphin wird beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden.

Studien an Ratten haben gezeigt, dass Buprenorphin die Laktation hemmen kann. Buprenorphin 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

Buprenorphin hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Buprenorphin kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit beeinflussen, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies trifft insbesondere zu Behandlungsbeginn, im Falle von Dosisierungsänderungen 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 Doppeltsehen, 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 in klinischen Studien und im Rahmen der Überwachung nach Markteinführung 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 |

a) Die am häufigsten berichteten systemischen Nebenwirkungen waren Übelkeit und Erbrechen.

Von lokalen Nebenwirkungen wurden am häufigsten Erytheme und Juckreiz gemeldet.

b)

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: schwere allergische Reaktionen¹

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Appetitverlust

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Verwirrtheit, Schlafstörungen, Unruhe

Selten: Psychotomimetische Effekte (z. B. Halluzinationen, Angstzustände, Alpträume), Libidoverminderung

Sehr selten: Abhängigkeit, Stimmungsschwankungen

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: Ohrenschmerzen

Herz/Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Beeinflussung der Kreislaufregulation (wie Hypotonie oder in seltenen Fällen Kreislauf-Kollaps)

Selten: Hitzegefühl

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Kurzatmigkeit

Selten: eingeschränkte Atemtätigkeit (Atemdepression)

Sehr selten: rasches Atmen (Hyperventilation), Schluckauf

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit

Häufig: Erbrechen, Verstopfung

Gelegentlich: Mundtrockenheit

Selten: Sodbrennen

Sehr selten: Brechreiz

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Harnverhaltung, Miktionsstörungen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Erektionsschwäche

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Ödeme, Müdigkeit

Gelegentlich: Abgeschlagenheit

Selten: Entzugserscheinungen*, Reaktionen am Verabreichungsort

Sehr selten: Brustschmerz

* siehe Abschnitt c)

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

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Buprenorphin 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).

Buprenorphin hat ein geringes Abhängigkeitsrisiko. Nach Absetzen von Buprenorphin sind Entzugssymptome unwahrscheinlich, da Buprenorphin sehr langsam von den Opiatrezeptoren dissoziiert und die Buprenorphin-Konzentrationen im Serum kontinuierlich abnehmen (gewöhnlich über einen Zeitraum von 30 Stunden nach Entfernen des letzten transdermalen Pflasters). Nach Langzeitanwendung von Buprenorphin können Entzugssymptome wie bei Opiatentzug jedoch nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Zur Symptomatik gehören Unruhe, Angst, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinesie, Zittern und Magen-Darm-Störungen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung 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 70 Mikrogramm/Stunde Transdermales Pflaster ist um das 6-Fache niedriger als nach intravenöser Applikation der therapeutischen Dosis von 0,3 mg Buprenorphin.

Symptome

Grundsätzlich treten nach einer Überdosis Buprenorphin ähnliche Symptome auf, wie sie auch bei anderen zentral wirksamen Analgetika (Opiode) zu erwarten sind. Sie umfassen Atemdepression, Sedierung, Somnolenz, Übelkeit, Erbrechen, Kreislaufkollaps und ausgeprägte Miosis.

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 Plasmaspiegel von Naloxon aufrechtzuerhalten). Eine ausreichende Beatmung muss daher sichergestellt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opiode, Oripavin-Derivate
ATC-Code: N02AE01

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

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 Opiode mittels einer relativen Potenz eingeordnet, obwohl dies eine starke Vereinfachung darstellt.

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**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 un-

verändert mit den Fäzes ausgeschieden und ein Drittel als Konjugate von unverändertem oder dealkyliertem Buprenorphin über die Harnwege. Es gibt Hinweise auf eine enterohepatische Rezirkulation.

Untersuchungen an trächtigen und nicht trächtigen Ratten haben gezeigt, dass Buprenorphin sowohl die Blut-Hirn-Schranke als auch die Plazentaschranke passiert. Nach parenteraler Gabe waren die Konzentrationen im Gehirn (nur unverändertes Buprenorphin vorhanden) 2- bis 3-fach höher als nach oraler Gabe. Nach intramuskulärer beziehungsweise oraler Verabreichung kumulierte Buprenorphin offenbar im Gastrointestinaltrakt des Fetus – vermutlich aufgrund der biliären Ausscheidung, da der enterohepatische Kreislauf nicht entwickelt ist.

b) Eigenschaften von Buprenorphin bei gesunden Probanden

Nach Applikation von Buprenorphin transdermales Pflaster 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 Buprenorphin transdermales Pflaster steigt die Buprenorphin-Konzentration im Plasma langsam an und erreicht die minimaleffektive Konzentration von 100 pg/ml nach 12 bis 24 Stunden. In Studien an Probanden mit Buprenorphin 35 Mikrogramm/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 Buprenorphin 35 Mikrogramm/h und Buprenorphin 70 Mikrogramm/h im Cross-over-Design untersucht. Diese Studie zeigte die Dosisproportionalität der beiden Wirkstärken.

Nach Entfernen von Buprenorphin transdermales Pflaster 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 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, wenn auch nur bei maternalen toxischen Dosen.

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

Selbstklebende Matrix (mit Buprenorphin):
Povidon K90
4-Oxopentansäure
Oleyloleat
Poly[acrylsäure-co-butylacrylat-co-(2-ethylhexyl)acrylat-co-vinylacetat] (5:15:75:5)

Selbstklebende Matrix (ohne Buprenorphin):
Poly[(2-ethylhexyl)acrylat-co-glycidylmethacrylat-co-(2-hydroxyethyl)acrylat-co-vinylacetat] (68:0,15:5:27)

Trennfolie zwischen den beiden selbstklebenden Matrices mit und ohne Buprenorphin:
Poly(ethylen-terephthalat)

Trägerschicht:
Polyester

Schutzfolie:
Poly(ethylen-terephthalat), silikonisiert
blaue Drucktinte

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jeder kindergesicherte Beutel besteht aus einem Schichtverbund aus Papier/PET/PE/Aluminium/Syryn. Ein Beutel enthält ein transdermales Pflaster.

Packungsgrößen:
Die Packungen enthalten 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 18 oder 20 einzeln eingeseigelte transdermale Pflaster.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Benutzte transdermale Pflaster sind mit der Klebefläche nach innen in der Mitte zusammenzufalten, in den Originalbeutel zu legen

und sicher zu entsorgen oder möglichst in die Apotheke zurückzubringen. Alle verwendeten oder nicht verwendeten transdermalen Pflaster sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen oder zurück in die Apotheke zu bringen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

axunio Pharma GmbH
Van-der-Smissen-Str. 1
22767 Hamburg
Deutschland
Email: medinfo@axunio.eu

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Buprenorphin axunio 35 Mikrogramm/Stunde Transdermales Pflaster
93484.00.00

Buprenorphin axunio 52,5 Mikrogramm/Stunde Transdermales Pflaster
93485.00.00

Buprenorphin axunio 70 Mikrogramm/Stunde Transdermales Pflaster
93486.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. Januar 2016
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
29. April 2020

10. STAND DER INFORMATION

07. Oktober 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

