

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Bupre - 1 A Pharma 7 Tage 5 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
Bupre - 1 A Pharma 7 Tage 10 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
Bupre - 1 A Pharma 7 Tage 15 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
Bupre - 1 A Pharma 7 Tage 20 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Bupre - 1 A Pharma 7 Tage 5 Mikrogramm/Stunde

Jedes transdermale Pflaster mit einer wirkstoffhaltigen Fläche von 6,25 cm² enthält 5 mg Buprenorphin und setzt 5 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde frei.

Bupre - 1 A Pharma 7 Tage 10 Mikrogramm/Stunde

Jedes transdermale Pflaster mit einer wirkstoffhaltigen Fläche von 12,5 cm² enthält 10 mg Buprenorphin und setzt 10 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde frei.

Bupre - 1 A Pharma 7 Tage 15 Mikrogramm/Stunde

Jedes transdermale Pflaster mit einer wirkstoffhaltigen Fläche von 18,75 cm² enthält 15 mg Buprenorphin und setzt 15 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde frei.

Bupre - 1 A Pharma 7 Tage 20 Mikrogramm/Stunde

Jedes transdermale Pflaster mit einer wirkstoffhaltigen Fläche von 25 cm² enthält 20 mg Buprenorphin und setzt 20 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde frei.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Pflaster

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

Bupre - 1 A Pharma 7 Tage 5 Mikrogramm/Stunde: „Buprenorphinum 5 µg/h“

Bupre - 1 A Pharma 7 Tage 10 Mikrogramm/Stunde: „Buprenorphinum 10 µg/h“

Bupre - 1 A Pharma 7 Tage 15 Mikrogramm/Stunde: „Buprenorphinum 15 µg/h“

Bupre - 1 A Pharma 7 Tage 20 Mikrogramm/Stunde: „Buprenorphinum 20 µg/h“

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Bupre - 1 A Pharma ist nicht zur Behandlung akuter Schmerzen geeignet.

Bupre - 1 A Pharma ist zur Anwendung bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Bupre - 1 A Pharma sollte jeden 7. Tag appliziert werden.

Patienten ab 18 Jahren

Als Initialdosis sollte die niedrigste Dosis Bupre - 1 A Pharma (Bupre - 1 A Pharma 7 Tage 5 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster) angewendet werden. Die Opioidanamnese des Patienten (siehe Abschnitt 4.5) sowie der derzeitige Allgemeinzustand und klinische Zustand des Patienten sind dabei zu berücksichtigen.

Bupre - 1 A Pharma sollte nicht in höherer Dosierung als empfohlen angewendet werden.

Dosistitration

Bei Einleitung der Therapie mit Bupre - 1 A Pharma sind nach Bedarf gegebenenfalls zusätzlich schnell wirksame Analgetika erforderlich (siehe Abschnitt 4.5), bis unter Bupre - 1 A Pharma eine analgetische Wirkung erreicht ist.

Die Dosis von Bupre - 1 A Pharma kann entsprechend der Symptomatik nach 3 Tagen erhöht werden, wenn die Maximalwirkung der jeweiligen Wirkstärke erreicht ist. Weitere Dosissteigerungen können dann je nach Notwendigkeit einer weiteren Schmerzlinderung und entsprechend des analgetischen Ansprechens des Patienten auf das transdermale Pflaster erfolgen.

Zur Dosissteigerung sollte das gegenwärtig applizierte transdermale Pflaster durch ein Pflaster höherer Stärke ersetzt oder eine Kombination von Pflastern an verschiedenen Körperstellen angewendet werden, um die gewünschte Dosis zu erreichen. Es wird empfohlen, nicht mehr als zwei transdermale Pflaster gleichzeitig zu applizieren und die maximale Gesamtdosis von 40 Mikrogramm/Stunde Buprenorphin nicht zu überschreiten. Die Patienten sind sorgfältig und regelmäßig zu überwachen, um die optimale Dosis und Behandlungsdauer zu bestimmen.

Umstellung von Opioiden

Transdermale Buprenorphin-Pflaster können als alternative Behandlung zu anderen Opioiden angewendet werden. Bei solchen Patienten sollte die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis (Bupre - 1 A Pharma 7 Tage 5 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster) eingeleitet und während der Dosistitration je nach Bedarf zusätzlich kurz wirksame Analgetika (siehe Abschnitt 4.5) angewendet werden.

Dauer der Anwendung

Bupre - 1 A Pharma darf auf keinen Fall länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine Langzeit-Schmerzbehandlung mit Bupre - 1 A Pharma 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 transdermalen Pflasters nehmen die Buprenorphin-Serumkonzentrationen langsam ab, sodass der analgetische Effekt über einen gewissen Zeitraum weiter besteht. Dies ist zu berücksichtigen, wenn sich an die Therapie mit Bupre - 1 A Pharma eine Therapie mit anderen Opioiden anschließen soll. Allgemein gilt, dass ein Opioid zur Folgebehandlung nicht vor Ablauf von 24 Stunden nach Entfernung des transdermalen Pflasters angewendet werden sollte. Derzeit liegen nur begrenzte Informationen über die Initialdosis anderer Opioide nach Absetzen des transdermalen Pflasters vor (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine besondere Dosisanpassung von Bupre - 1 A Pharma erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Buprenorphin wird in der Leber metabolisiert. Die Intensität und Dauer seiner Wirkung können bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verändert sein. Deshalb sollten Patienten mit Leberinsuffizienz während der Behandlung mit Bupre - 1 A Pharma sorgfältig beobachtet werden.

Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kann es während der Behandlung mit Bupre - 1 A Pharma zu einer Akkumulation von Buprenorphin kommen. Bei diesen Patienten sollte eine alternative Behandlung erwogen und Bupre - 1 A Pharma, wenn überhaupt, mit Vorsicht angewendet werden.

Da CYP3A4-Inhibitoren den Buprenorphinspiegel erhöhen können (siehe Abschnitt 4.5), sollte bei Patienten, die bereits mit CYP3A4-Inhibitoren behandelt werden, die Dosis von transdermalen Buprenorphin-Pflastern sorgfältig titriert werden. Bei diesen Patienten reicht eine reduzierte Dosis unter Umständen bereits aus.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von transdermalen Buprenorphin-Pflastern bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur transdermalen Anwendung.

Behandlungsziele und Absetzen der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Bupre - 1 A Pharma 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 Bupre - 1 A Pharma nicht mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis schrittweise zu reduzieren, um Entzugsserscheinungen 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).

Anwendungsdauer

Bupre - 1 A Pharma soll nicht länger als notwendig angewendet werden.

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

Applikation des transdermalen Pflasters

Bupre - 1 A Pharma 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. Bupre - 1 A Pharma 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 und nicht rasiert werden.

Wenn die Applikationsstelle gereinigt werden muss, sollte dazu lediglich sauberes Wasser verwendet werden. Seifen, Alkohol, Öle, Lotionen oder Scheuermittel dürfen nicht verwendet werden. Die Haut muss vor Aufkleben des transdermalen Pflasters trocken sein. Die transdermalen Pflaster sollten 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 transdermalen Pflasters abzulösen beginnen, können diese mit einem geeigneten Heftpflaster wieder festgeklebt werden, sodass eine siebentägige Tragezeit gewährleistet ist.

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

In den darauffolgenden 3 bis 4 Wochen sollte kein neues transdermales Pflaster auf dieselbe Hautpartie appliziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, während des Tragens eines transdermalen Pflasters die Applikationsstelle keinen externen Wärmequellen auszusetzen (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- opioidabhängige Patienten und zur Drogensubstitution
- Krankheitszustände, bei denen eine schwerwiegende Störung des Atemzentrums und der Atemfunktion vorliegt oder sich entwickeln kann

- Patienten, die MAO-Hemmer erhalten oder diese in den vorausgegangenen 2 Wochen erhalten haben (siehe Abschnitt 4.5)
- Patienten, die an Myasthenia gravis leiden
- Patienten, die unter Delirium tremens leiden

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Transdermale Buprenorphin-Pflaster sollten bei Patienten mit akuter Alkoholintoxikation, Kopfverletzungen, Schock, Bewusstseinsstörungen unbekannter Genese, intrakraniellen Läsionen oder erhöhtem intrakranielltem Druck sowie bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz mit besonderer Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

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 4.5).

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Bupre - 1 A Pharma und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln 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 Bupre - 1 A Pharma 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).

Serotoninsyndrom

Die gleichzeitige Anwendung von Bupre - 1 A Pharma 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.

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Bupre - 1 A Pharma können sich eine Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit und eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln. Die wiederholte Anwendung von Bupre - 1 A Pharma 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 Bupre - 1 A Pharma 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 Bupre - 1 A Pharma 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.

Entzugerscheinungen (Abstinenzsyndrom)

Bei chronischer Anwendung von Buprenorphin kann es zur Entwicklung einer körperlichen Abhängigkeit kommen. Entzugerscheinungen (Abstinenzsyndrom), wenn sie auftreten, sind im Allgemeinen leicht, beginnen nach 2 Tagen und können bis zu 2 Wochen anhalten. Entzugssymptome sind u. a. Agitiertheit, Angstzustände, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinesie, Tremor und gastrointestinale Störungen.

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 Opioidgesamtdosis in Betracht gezogen werden.

Transdermale Buprenorphin-Pflaster werden nicht zur Schmerzbehandlung unmittelbar postoperativ oder in anderen Situationen mit geringem therapeutischen Index empfohlen, oder wenn sich die Anforderungen an die Analgesie schnell verändern.

Kontrollierte Studien beim Menschen und bei Tieren zeigen, dass Buprenorphin ein geringeres Abhängigkeitspotenzial hat als reine Opioidagonisten. Beim Menschen wurden unter Buprenorphin begrenzte euphorisierende Wirkungen beobachtet.

Transdermale Buprenorphin-Pflaster sollten nicht in höherer Dosierung als empfohlen angewendet werden.

Patienten mit Fieber oder äußerer Wärmeeinwirkung

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, während des Tragens des transdermalen Pflasters die Applikationsstelle keinen externen Wärmequellen wie Heizkissen, elektrischen Heizdecken, 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.

Die Anwendung des Arzneimittels Bupre - 1 A Pharma kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Eine missbräuchliche Anwendung von Bupre - 1 A Pharma zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Transdermale Buprenorphin-Pflaster dürfen nicht gleichzeitig mit MAO-Hemmern oder bei Patienten angewendet werden, die in den vorausgegangenen 2 Wochen MAO-Hemmer erhalten haben (siehe Abschnitt 4.3).

Wirkung anderer Wirkstoffe auf die Pharmakokinetik von Buprenorphin

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

Studien mit dem CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol zeigten keine klinisch relevante Erhöhung der durchschnittlichen maximalen Plasmakonzentration (C_{max}) oder der gesamten Verfügbarkeit (AUC) des Buprenorphins nach Behandlung mit transdermalen Buprenorphin-Pflastern in Kombination mit Ketoconazol gegenüber der Behandlung mit transdermalen Buprenorphin-Pflastern alleine.

Die Wechselwirkung von Buprenorphin mit CYP3A4-Enzyminduktoren wurde bislang nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von transdermalen Buprenorphin-Pflastern und Enzyminduktoren (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 wird, kann die hepatische Elimination von Buprenorphin vermindern.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Bupre - 1 A Pharma sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit folgenden Arzneimitteln vorsichtig angewendet werden:

- Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel
Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten 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).
- andere ZNS-dämpfende Arzneimittel: andere Opioidderivate (Analgetika und Antitussiva, die z. B. Morphin, Dextropropoxyphen, Codein, Dextromethorphan oder Noscainin enthalten). Bestimmte Antidepressiva, sedierende H1-Rezeptorantagonisten, Alkohol, Anxiolytika, Neuroleptika, Clonidin und verwandte Substanzen. Diese Kombinationen verstärken die ZNS-dämpfende Wirkung. Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin und Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin) kann zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung, Koma oder Tod führen (siehe Abschnitt 4.4).
- 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).
- Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin und Anticholinergika oder Arzneimitteln mit anticholinergischer Wirkung (z. B. trizyklische Antidepressiva, Antihistaminika, Antipsychotika, Muskelrelaxantien, Antiparkinson-Arzneimittel) kann zu verstärkten anticholinergen Nebenwirkungen führen.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von transdermalen Buprenorphin-Pflastern bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Gegen Ende der Schwangerschaft können hohe Dosen Buprenorphin auch nach kurzer Anwendungsdauer eine Atemdepression bei Neugeborenen hervorrufen. Die Langzeitanwendung von Buprenorphin während der Schwangerschaft kann bei Neugeborenen ein Opioid-Entzugssyndrom hervorrufen. Daher sollte Bupre - 1 A Pharma während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, nicht angewendet werden.

Stillzeit

Buprenorphin wird beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden. Studien an Ratten haben gezeigt, dass Buprenorphin die Laktation hemmen kann. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Tierdaten haben gezeigt, dass Buprenorphin in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3). Deshalb sollte die Anwendung von Bupre - 1 A Pharma während der Stillzeit vermieden werden.

Fertilität

Für den Menschen liegen keine Daten über die Wirkung von Buprenorphin auf die 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

Transdermale Buprenorphin-Pflaster haben großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Transdermale Buprenorphin-Pflaster können auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen der Patienten soweit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein kann. Dies gilt insbesondere zu Behandlungsbeginn und im Zusammenwirken mit anderen zentral wirkenden Substanzen, u. a. Alkohol, Beruhigungsmitteln, Sedativa und

Hypnotika. Eine individuelle Empfehlung sollte vom behandelnden Arzt gegeben werden. In Fällen mit stabiler Dosierung ist eine generelle Einschränkung nicht erforderlich.

Patienten, die betroffen sind und 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 transdermalen Pflasters kein Fahrzeug führen oder keine Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen, die mit transdermalen Buprenorphin-Pflastern in der klinischen Anwendung einhergehen können, sind ähnlich wie bei anderen Opioid-Analgetika, u. a. Atemdepression (insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen) und Hypotonie (siehe Abschnitt 4.4).

Folgende Nebenwirkungen sind aufgetreten:

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)

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	anaphylaktische Reaktion		anaphylaktoide Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitlosigkeit		Dehydratation		
Psychiatrische Erkrankungen		Verwirrtheit, Depression, Schlaflosigkeit, Nervosität, Angstzustände	Affektlabilität, Schlafstörungen, Unruhe, Agitiertheit, euphorische Stimmung, Halluzinationen, verminderte Libido, Albträume, Aggressionen	Psychose	Arzneimittelabhängigkeit, Stimmungsschwankungen	Depersonalisation
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel, Somnolenz	Tremor	Sedierung, Geschmacksstörungen, Dysarthrie, Hypästhesie, Gedächtnisstörung, Migräne, Synkope, Koordinationsstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Parästhesien	Gleichgewichtsstörungen, Sprachstörungen	unwillkürliche Muskelkontraktionen	Krampfanfälle
Augenerkrankungen			trockenes Auge, verschwommenes Sehen	Sehstörungen, Lidödeme, Miosis		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus, Vertigo		Ohrenschmerzen	
Herzkrankungen			Palpitationen, Tachykardie	Angina pectoris		

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Gefäßerkran- kungen			Hypotonie, Kreis- laufkollaps, Hy- pertonie, Hautrö- tung mit Hitzege- fühl	Vasodilatation, Orthostasesyn- drom		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediasti- nums		Dyspnoe	Husten, keu- chende oder pfei- fende Atmung (Giemen), Schluckauf	Atemdepression, respiratorische Insuffizienz, Ver- schlimmerung von Asthma, Hy- perventilation, Rhinitis		
Erkrankungen des Gastrointes- tinaltrakts	Obstipation, Übelkeit, Erbre- chen	Abdominalsch- merz, Diarrhö, Dyspepsie, Mundtrocken- heit	Flatulenz	Dysphagie, Ileus		Divertikulitis
Leber- und Gal- lenerkrankun- gen						Gallenkolik
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes	Pruritus, Erythem	Ausschlag, Schwitzen, Exanthem	trockene Haut, Urtikaria	Gesichtsödem	Pusteln, Bläs- chen	Kontaktdermati- tis, Hautverfär- bung an der An- wendungsstelle
Skelettmuskula- tur-, Bindege- webs- und Kno- chenerkrankun- gen		Muskelschwä- che	Myalgie, Muskel- spasmen			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harninkontinenz, Harnretention, Harnverhaltung			
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse				erektile Dysfunk- tion, sexuelle Funktionsstörung		
Allgemeine Er- krankungen und Beschwerden am Verabrei- chungsort	Reaktion an der Applikationsstel- le, einschließlich Ödem, Pruritus, Ausschlag	Müdigkeit, Schwächezu- stand, periphere Ödeme	Erschöpfung, Fie- ber, Rigor, Ödeme, Arznei- mittelentzugssyn- drom, Dermatitis an der Applikati- onsstelle*, Brust- schmerz	grippeähnliche Erkrankung		Arzneimittelent- zugssyndrom bei Neugebore- nen
Untersuchungen			Alaninaminot- ransferase erhöht, Gewicht ernied- rigt			
Verletzung, Ver- giftung und durch Eingriffe bedingte Kom- plikationen			Verletzung durch Unfälle, Stürze			

* In einigen Fällen traten verzögert lokale allergische Reaktionen mit deutlichen Entzündungszeichen auf. In diesen Fällen sollte die Behandlung mit Bupre - 1 A Pharma 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).

Bupre - 1 A Pharma hat ein geringes Abhängigkeitsrisiko. Nach Absetzen von transdermalen Buprenorphin-Pflastern sind Entzugssymptome unwahrscheinlich. Dies ist möglicherweise auf die sehr langsame Dissoziation von Buprenorphin vom Opioidrezeptor und das langsame Absinken der Buprenorphin-Plasmaspiegel (gewöhnlich über einen Zeitraum von 30 Stunden nach Entfernen des letzten Pflasters) zurückzuführen. Nach Langzeitanwendung von transdermalen Buprenorphin-Pflastern 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 gehören Atemdepression, Sedierung, Schläfrigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Herz-Kreislauf-Kollaps und ausgeprägte Miosis.

Behandlung

Alle transdermalen Pflaster sind von der Haut des Patienten zu entfernen. Die Atemwege sind freizumachen und freizuhalten, die Atmung entsprechend der Symptomatik zu unterstützen oder zu überwachen und eine angemessene Körpertemperatur und Flüssigkeitsbilanz aufrecht zu erhalten. Sauerstoff, intravenöse Flüssigkeit, Vasopressoren und andere unterstützende Maßnahmen sind entsprechend der Symptomatik einzusetzen.

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 -Opioidagonisten. 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, Opioide, Oripavin-Derivate
ATC-Code: N02AE01

Wirkmechanismus

Buprenorphin ist ein partieller Opioidagonist und wirkt am μ -Opioidrezeptor. Es besitzt auch eine antagonistische Aktivität am κ -Opioidrezeptor.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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 (OA) und Rückenschmerzen, untersucht. Transdermale Buprenorphin-Pflaster führten zu einer klinisch

signifikanten Senkung der Schmerzscores (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 6 Monate, bei 39 % der Patienten über 12 Monate, bei 13 % der Patienten über 18 Monate und bei 6 % der Patienten über 21 Monate erreicht. Etwa 17 % der Patienten wurden unter der 5-Mikrogramm/Stunde-Dosis, 35 % unter der 10-Mikrogramm/Stunde-Dosis und 48 % unter der 20-Mikrogramm/Stunde-Dosis stabilisiert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Jedes transdermale Pflaster gibt bis zu 7 Tage lang kontinuierlich Buprenorphin ab. Der Steady-State wird während der ersten Applikation erreicht. Nach Entfernen von Bupre - 1 A Pharma nehmen die Buprenorphin-Konzentrationen innerhalb von 12 Stunden um etwa 50 % ab (Spanne 10 bis 24 Stunden).

Resorption

Nach der Applikation von Bupre - 1 A Pharma diffundiert Buprenorphin aus dem transdermalen Pflaster durch die Haut. In klinischen pharmakologischen Studien betrug die mediane Zeit für transdermale Buprenorphin-Pflaster 10 Mikrogramm/Stunde bis zur Detektion nachweisbarer Buprenorphin-Konzentrationen (25 Pikogramm/ml) etwa 17 Stunden. Die Analyse des Buprenorphin-Restgehalts in transdermalen 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 transdermalen Buprenorphin-Pflastern ähnlich ist, wenn das Pflaster auf die Außenseite des Oberarms, den oberen Brustkorb, den oberen Rücken oder seitlich am Brustkorb aufgeklebt wird (mittlere Axillarlinie, 5. Interkostalraum). Die Resorption variiert in gewissem Maße in Abhängigkeit von der Applikationsstelle und die Aufnahme ist maximal ca. 26 % höher bei Applikation auf den oberen Rücken als bei Applikation seitlich am Brustkorb.

In einer Studie mit gesunden Probanden, die transdermale Buprenorphin-Pflaster 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 mit gesunden Probanden verursachte die Applikation eines Heizkissens direkt auf das transdermale Pflaster einen vorübergehenden Anstieg der Blutkonzentrationen von Buprenorphin um 26 bis 55 %. Nach Entfernung der Wärmequelle normalisierten sich die Konzentrationen innerhalb von 5 Stunden. Aus diesem Grund wird empfohlen, keine Wärmequellen wie Wärmflaschen, Heizkissen oder elektrische Heizdecken direkt mit dem transdermalen Pflaster in Kontakt zu bringen (siehe Abschnitt 4.4). Wurde ein Heizkissen unmittelbar nach Entfernung des transdermalen Buprenorphin-Pflasters auf die Applikationsstelle gelegt, so veränderte dies die Resorption aus dem Hautdepot nicht.

Verteilung

Es gibt Hinweise auf eine enterohepatische Rezirkulation.

Untersuchungen an nicht-trächtigen und 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-mal höher als nach oraler Gabe. Nach intramuskulärer oder oraler Anwendung kumuliert Buprenorphin offenbar im Gastrointestinallumen des Fötus – vermutlich aufgrund der biliären Ausscheidung, da der enterohepatische Kreislauf noch nicht voll entwickelt ist.

Buprenorphin wird zu etwa 96 % an Plasmaproteine gebunden.

Studien mit intravenös appliziertem Buprenorphin zeigen ein großes Verteilungsvolumen; dies impliziert, dass es zu einer extensiven Verteilung von Buprenorphin kommt. In einer Studie mit intravenös verabreichtem Buprenorphin an gesunden Probanden betrug das Verteilungsvolumen im Steady-State 430 l; dies zeigt das große Verteilungsvolumen und die Lipophilie des Arzneistoffes. Nach intravenöser Anwendung werden Buprenorphin und seine Metaboliten in die Galle sezerniert und innerhalb weniger Minuten in den Liquor cerebrospinalis verteilt. Die Buprenorphin-Konzentrationen im Liquor betragen etwa 15-25 % der gleichzeitig gemessenen Plasmakonzentrationen.

Biotransformation und Elimination

Der Metabolismus von Buprenorphin in der Haut nach Applikation von transdermalen Buprenorphin-Pflastern ist vernachlässigbar gering. Nach transdernaler 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 2 primären Metaboliten, Norbuprenorphin und Buprenorphin-3-O-Glucuronid. Norbuprenorphin wird vor der Elimination glukuronidiert. Buprenorphin wird auch in den Fäzes ausgeschieden. In einer Studie mit 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 besitzt Buprenorphin in Konzentrationen, wie sie durch das Bupre - 1 A Pharma 7 Tage 20 Mikrogramm/Stunde transdermale Pflaster erreicht werden, nicht die Fähigkeit, den durch die CYP450 Enzyme CYP1A2, CYP2A6 und 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 Ratte und Kaninchen mit Buprenorphin zur embryo-fetalen Entwicklungstoxizität wurden keine embryo-fetalen toxischen Wirkungen beobachtet. Eine Studie an Ratten zur prä- und postnatalen Entwicklungstoxizität mit Buprenorphin zeigte bei den Nachkommen eine Sterblichkeit und vermindertes Körpergewicht sowie gleichzeitig beim Muttertier eine verminderte Nahrungsaufnahme und klinische Anzeichen.

Genotoxizität

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

Kanzerogenes Potenzial

Langzeituntersuchungen an Ratte und Maus ergaben keine für den Menschen relevanten Hinweise 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 verursachten transdermale Buprenorphin-Pflaster minimale oder gar 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 des transdermalen Pflasters hin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Schutzfolie (vor dem Aufkleben des Pflasters zu entfernen):

- Poly(ethyleneterephthalat), silikonisiert

Selbstklebende Matrix (mit Buprenorphin):

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

Trennfolie zwischen den beiden selbstklebenden Matrices mit und ohne Buprenorphin:

- Poly(ethyleneterephthalat)

Selbstklebende Matrix (ohne Buprenorphin):

- Acrylat-Klebstoff

Trägerschicht (bedruckt):

- Polyurethan
- 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.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packungen mit 2, 4, 5, 8, 10, 12 oder 20 transdermalen Pflastern.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Benutzte transdermale Pflaster sind mit der Klebefläche nach innen zusammenzufalten.

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

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-3030
E-Mail: medwiss@1apharma.com

8. ZULASSUNGNUMMERN

Bupre - 1 A Pharma 7 Tage 5 Mikrogramm/Stunde
91344.00.00

Bupre - 1 A Pharma 7 Tage 10 Mikrogramm/Stunde
91345.00.00

Bupre - 1 A Pharma 7 Tage 15 Mikrogramm/Stunde
91346.00.00

Bupre - 1 A Pharma 7 Tage 20 Mikrogramm/Stunde
91347.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen: 03. Februar 2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 03. Dezember 2020

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel