

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Buprenorphin AL 35 Mikrogramm/Stunde
transdermales Pflaster
Buprenorphin AL 52,5 Mikrogramm/Stunde
transdermales Pflaster
Buprenorphin AL 70 Mikrogramm/Stunde
transdermales Pflaster

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Buprenorphin AL 35 Mikrogramm/Stunde

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 AL 52,5 Mikrogramm/Stunde

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 AL 70 Mikrogramm/Stunde

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 AL 35 Mikrogramm/Stunde

Rechteckiges hautfarbenes Pflaster mit abgerundeten Ecken und in blauer Drucktinte beschriftet mit „Buprenorphin“ und „35 µg/h“.

Buprenorphin AL 52,5 Mikrogramm/Stunde

Rechteckiges hautfarbenes Pflaster mit abgerundeten Ecken und in blauer Drucktinte beschriftet mit „Buprenorphin“ und „52,5 µg/h“.

Buprenorphin AL 70 Mikrogramm/Stunde

Rechteckiges hautfarbenes 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 AL ist für die Behandlung akuter Schmerzen nicht geeignet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung Dosierung

Patienten über 18 Jahre

Die Dosierung soll 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 AL 35 Mikrogramm/Stunde, Buprenorphin AL 52,5 Mikrogramm/Stunde und Buprenorphin AL 70 Mikrogramm/Stunde.

Wahl der Anfangsdosis

Bei Patienten ohne vorherige Anwendung von Analgetika soll die Behandlung mit der niedrigsten Stärke des transdermalen Pflasters (Buprenorphin AL 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 AL 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 AL 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 AL 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 nächst höheren Pflasterstärke beginnen können (siehe auch Abschnitt 5.1).

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

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

Das vorher angewendete Analgetikum (mit Ausnahme von transdermalen Opioiden) sollte nach Umstellung auf Buprenorphin

AL über die ersten 12 Stunden in unveränderter Dosierung gegeben werden und geeignete Zusatzmedikation in den folgenden 12 Stunden bedarfsorientiert.

Dosistitrierung und Erhaltungstherapie

Buprenorphin AL 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 AL 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 eine zusätzliche Analgetikagabe benötigen (z.B. bei Schmerzspitzen), können z.B. alle 24 Stunden 0,2 mg–0,4 mg Buprenorphin sublingual zusätzlich zu dem transdermalen Pflaster einnehmen. Bei regelmäßiger Notwendigkeit von zusätzlich 0,4 mg–0,6 mg Buprenorphin sublingual sollte die nächsthöhere Pflasterstärke eingesetzt werden.

Anwendungsdauer

Buprenorphin AL sollte auf keinen Fall länger als therapeutisch unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine länger dauernde Schmerzbehandlung mit Buprenorphin AL erforderlich ist, sollte sorgfältig und in regelmäßigen Abständen überprüft werden (gegebenenfalls durch Einlegen von Anwendungspausen), ob und in welchem Umfang eine weitere Behandlung erforderlich ist.

Behandlungsziele und Absetzen der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Buprenorphin AL 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 AL nicht mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis schrittweise zu reduzieren, um Entzugssymptome zu vermeiden. Bei unzureichender Schmerzkontrolle sollte die Möglichkeit einer Hyper-

Buprenorphin AL 35/52,5/70 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster

ALIUD PHARMA

algesie, einer Gewöhnung (Toleranz) und einer Progression der Grunderkrankung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nach Entfernen von Buprenorphin AL fällt die Buprenorphin-Konzentration im Serum kontinuierlich ab, wodurch die schmerzlin- dernde Wirkung noch über einen bestimm- ten Zeitraum erhalten bleibt. Dies muss bedacht werden, wenn im Anschluss an die Therapie mit Buprenorphin AL ein ande- res Opioid angewendet werden soll. Allge- mein gilt, dass ein nachfolgendes Opioid nicht innerhalb der nächsten 24 Stunden nach Absetzen von Buprenorphin AL ange- wendet werden darf. Derzeit liegen nur sehr wenige Informationen über die Initialdosis eines anderen Opioids nach Absetzen von Buprenorphin AL vor.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpas- sung von Buprenorphin AL erforderlich.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Da sich die Pharmakokinetik von Bupre- norphin bei Nierenversagen nicht verän- dert, ist die Anwendung bei Niereninsuffi- zienz, einschließlich Dialysepatienten, mög- lich.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Buprenorphin wird in der Leber metaboli- siert. Die Intensität und Dauer seiner Wir- kung kann bei Patienten mit Leberfunktions- störungen verändert sein. Daher sollten solche Patienten bei Behandlung mit Bu- prenorphin AL einer sorgfältigen Kontrolle unterliegen.

Kinder und Jugendliche

Da Buprenorphin AL bei Patienten unter 18 Jahren nicht untersucht wurde, wird eine Anwendung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Das Pflaster darf nicht geteilt oder in Teile geschnitten werden.

Buprenorphin AL soll auf nicht gereizte, ge- reinigte, unbehaarte, flache Hautpartien und nicht auf Hautstellen mit größeren Narben aufgebracht werden. Vorzugsweise erfolgt die Applikation am Oberkörper: auf der oberen Rückenpartie beziehungsweise un- terhalb 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 gesche- hen. Dabei dürfen weder Seife noch andere Reinigungsmittel benutzt werden. Die An- wendung von Dermatika, die das Kleben von Buprenorphin AL auf der ausgewählten Hautstelle beeinträchtigen könnten, ist zu vermeiden.

Die Haut muss vor der Applikation vollkom- men trocken sein. Buprenorphin AL soll unmittelbar nach Entnahme aus dem Beu- tel 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.

Buprenorphin AL soll kontinuierlich bis zu 4 Tage getragen werden. Nachdem das

vorangegangene transdermale Pflaster ent- fernt wurde, ist ein neues Buprenorphin AL Pflaster an einer anderen Stelle anzubrin- gen. Bevor auf dieselbe Hautstelle wieder ein neues transdermales Pflaster appliziert wird, sollte mindestens 1 Woche vergangen sein.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genann- ten sonstigen Bestandteile,
- opioidabhängige Patienten und zur Dro- gensubstitution,
- Krankheitszustände, bei denen eine schwergradige Störung des Atemzen- trums und der Atemfunktion vorliegt oder sich entwickeln kann,
- Patienten, die MAO-Hemmer erhalten oder innerhalb der letzten 2 Wochen er- halten haben (siehe Abschnitt 4.5),
- Patienten mit Myasthenia gravis,
- Patienten mit Delirium tremens,
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor- sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Buprenorphin darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit akuter Alkoholintoxikation, zerebralen Anfallsleiden, Kopfverletzung, Schock, Be- wusstseinsstörungen unbekannter Genese sowie bei erhöhtem Hirndruck ohne Mög- lichkeit der Beatmung.

Buprenorphin verursacht gelegentlich eine Atemdepression. Bei Patienten mit einge- schränkter Atemfunktion beziehungsweise unter gleichzeitiger Behandlung mit Arz- neimitteln, die auch eine Atemdepression auslösen können, soll das Arzneimittel daher nur mit Vorsicht angewendet wer- den.

Buprenorphin hat ein wesentlich niedrige- res Abhängigkeitspotenzial als reine Opioid- Agonisten. In Studien mit Buprenorphin an gesunden Probanden und Patienten wur- den keine Entzugsreaktionen beobachtet. Nach einer Langzeitanwendung von Bupre- norphin können jedoch Entzugssymptome, die einem Opiatentzug ähnlich sind, nicht völlig ausgeschlossen werden (siehe Ab- schnitt 4.8). Diese Symptomatik umfasst: Er- regung, Angst, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinesie, Zittern und gastrointestinale Beschwerden.

Bei Patienten, die Opiode missbräuchlich anwenden, kann die Substitution mit Bu- prenorphin Entzugserscheinungen verhin- dern. Dies hat gelegentlich zu einem Bu- prenorphin-Missbrauch geführt. Bei Patien- ten mit Neigung zu Arzneimittel-/Drogen- missbrauch ist deshalb entsprechende Vor- sicht geboten.

Buprenorphin wird in der Leber metaboli- siert. Die Intensität und Dauer seiner Wir- kung kann bei Patienten mit Leberfunktions- störungen verändert sein. Daher sollten solche Patienten bei Behandlung mit Bu- prenorphin einer sorgfältigen Kontrolle un- terliegen.

Patienten mit Fieber/äußere Wärmeein- wirkung

Fieber und äußere Wärmeeinwirkung kön- nen zu einer erhöhten Hautpermeabilität

führen. Bei Anwendung von Buprenorphin AL können in solchen Situationen theore- tisch die Buprenorphin-Konzentrationen im Serum erhöht sein. Bei Patienten mit Fie- ber bzw. anderweitig verursachter erhöhter Hauttemperatur sollte deshalb bei Behand- lung mit Buprenorphin AL auf eventuell verstärkte Opioidreaktionen geachtet wer- den.

Das transdermale Pflaster darf keiner star- ken Hitze ausgesetzt werden (z.B. Sauna, Infrarot-Bestrahlung).

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

Die gleichzeitige Anwendung von Bupre- norphin AL und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arznei- mitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risi- ken ist die gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschrei- bung von Buprenorphin AL 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 An- zeichen und Symptome von Atemdepres- sion und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspers- onen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

Die Anwendung von Buprenorphin AL kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Buprenor- phin als Dopingmittel können nicht abge- sehen werden, schwerwiegende Gesun- deitsgefährdungen sind nicht auszuschlie- ßen.

Serotoninsyndrom

Die gleichzeitige Anwendung von Bupre- norphin AL mit anderen serotonergen Arznei- mitteln wie MAO-Hemmern, selektiven Se- rotonin-Wiederaufnahmehemmern (Selecti- ve Serotonin Re-Uptake Inhibitors, SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme- hemmern (Serotonin Norepinephrine Re- Uptake Inhibitors, SNRI) oder trizyklischen Antidepressiva kann zu einem Serotonin- syndrom, einer potenziell lebensbedroh- lichen Erkrankung, führen (siehe Ab- schnitt 4.5).

Wenn eine gleichzeitige Behandlung mit anderen serotonergen Arzneimitteln klinisch angezeigt ist, wird eine sorgfältige Beob- achtung des Patienten empfohlen, insbe- sondere bei Behandlungsbeginn und Do- siserhöhungen.

Die Symptome des Serotoninsyndroms umfassen unter anderem Veränderungen des Gemütszustandes, autonome Instabili- tät, neuromuskuläre Auffälligkeiten und/oder gastrointestinale Symptome.

Wenn ein Serotoninsyndrom vermutet wird, sind je nach der Schwere der Symptome

eine Dosisverringern oder das Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

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.

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Buprenorphin AL können sich eine Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit und eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln. Die wiederholte Anwendung von Buprenorphin AL 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 AL 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 AL 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Buprenorphin AL 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).

Bei Gabe von MAO-Hemmstoffen innerhalb der letzten 14 Tage vor einer Gabe des Opioids Pethidin sind lebensbedrohliche Wechselwirkungen beobachtet worden, die das Zentralnervensystem sowie Atmungs- und Kreislauffunktion betrafen. Dieselben Wechselwirkungen mit MAO-Hemmstoffen sind bei Buprenorphin 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.

Bei gemeinsamer Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren oder Induktoren kann die Effektivität von Buprenorphin gesteigert (Inhibitoren) oder gemindert (Induktoren) sein.

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:

Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin AL zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen, Gabapentinen (Gabapentin und Pregabalin) oder verwandten Arzneimitteln kann zu starker Sedierung, Atemdepression, Hypotonie, Koma oder Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung führen. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin AL 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 hinreichenden Daten zur 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 AL 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 AL sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Ein Einfluss von Buprenorphin auf die Fertilität von Tieren ist nicht bekannt (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 Dosierungsänderungen sowie im Zusammenwirken mit anderen zentral wirksamen Mitteln einschließlich Alkohol, Beruhigungsmitteln, Sedativa und Hypnotika zu.

Patienten, die aus zuvor genannten Gründen Anzeichen zeigen (wie z.B. Schwindel, Müdigkeit, verschwommenes Sehen oder Doppelt-Sehen), sollten während der Anwendung von Buprenorphin und bis zu 24 Stunden nach Entfernen des transdermalen Pflasters weder ein Fahrzeug führen noch Maschinen bedienen.

Treten die oben erwähnten Symptome nicht auf, so sind Patienten, deren Dosierung stabil eingestellt ist, nicht unbedingt in ihrer Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen eingeschränkt.

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 ($\geq 1/10$),
häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$),
selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$),
sehr selten ($\leq 1/10.000$),
nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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

Siehe Tabelle auf Seite 4

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 AL kann, auch in therapeutischen Dosen, zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen.

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

ren. 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 einem 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/h transdermales Pflaster ist um das 6-Fache niedriger als nach intravenöser Applikation der therapeutischen Dosis von 0,3 mg Buprenorphin.

Symptome:

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

Behandlung:

Es sind die allgemeinen Notfallmaßnahmen zu ergreifen. 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. beginnend mit einem intravenösen Bolus von 1 bis 2 mg. Nach Erreichen eines adäquaten antagonistischen Effekts wird die Anwendung als Infusion empfohlen, 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

Allgemeine Eigenschaften des Wirkstoffs
Die Bindung von Buprenorphin an Plasmaproteine beträgt etwa 96%.

Buprenorphin wird in der Leber zu N-Dealkylbuprenorphin (Norbuprenorphin) und glukuronidierten Metaboliten verstoffwechselt. Zwei Drittel des Wirkstoffs werden unverändert mit den Fäzes ausgeschieden und

ein Drittel als Konjugate von unverändertem oder dealkyliertem Buprenorphin über die Harnwege. Es gibt Hinweise auf eine enterohepatische Rezirkulation.

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

Eigenschaften von Buprenorphin bei gesunden Probanden

Nach Applikation von Buprenorphin transdermalem 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 transdermalem 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 transdermalem 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.

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 (E 1201), 4-Oxopentansäure, Oleyleoleat, 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(ethylenterephthalat).

Trägerschicht:
Polyester.

Schutzfolie:
Poly(ethylenterephthalat), silikonisiert. blaue Drucktinte.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Originalpackung mit 5, 8, 10, 16 und 20 einzeln versiegelten transdermalen Pflastern.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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.

**Buprenorphin AL 35/52,5/70 Mikrogramm/Stunde
transdermales Pflaster**

ALIUD PHARMA

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA GmbH
Gottlieb-Daimler-Str. 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

93493.00.00
93494.00.00
93495.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/
Verlängerung der Zulassung**

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. Januar 2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
19. Mai 2020

10. Stand der Information

August 2024

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel.

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin