ALIUD PHARMA®

Buprenorphin AL 15/- 30/- 40 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Buprenorphin AL 15 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
Buprenorphin AL 30 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
Buprenorphin AL 40 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Buprenorphin AL 15 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
Jedes transdermale Pflaster enthält 15 mg Buprenorphin auf einer Fläche von 18,75 cm^2 und setzt nominal 15 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde frei.

Buprenorphin AL 30 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
Jedes transdermale Pflaster enthält 30 mg Buprenorphin auf einer Fläche von 37,5 cm^2 und setzt nominal 30 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde frei.

Buprenorphin AL 40 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
Jedes transdermale Pflaster enthält 40 mg Buprenorphin auf einer Fläche von 50 cm^2 und setzt nominal 40 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde frei.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Transdermales Pflaster

Buprenorphin AL 15 Mikrogramm/Stunde
Rechteckiges, beigefarbenes Pflaster mit abgerundeten Ecken und in blauer Drucktinte beschriftet mit „Buprenorphin“ und „15 µg/h“.

Buprenorphin AL 30 Mikrogramm/Stunde
Rechteckiges beigefarbenes Pflaster mit abgerundeten Ecken und in blauer Drucktinte beschriftet mit „Buprenorphin“ und „30 µg/h“.

Buprenorphin AL 40 Mikrogramm/Stunde
Rechteckiges beigefarbenes Pflaster mit abgerundeten Ecken und in blauer Drucktinte beschriftet mit „Buprenorphin“ und „40 µg/h“.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

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

Buprenorphin AL ist nicht zur Behandlung akuter Schmerzen geeignet.

Buprenorphin AL ist zur Anwendung bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Buprenorphin AL sollte jeden 7. Tag angewendet werden.

Patienten ab 18 Jahren
Als Initialdosis sollte ein Buprenorphin 5 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster angewendet werden.

Bitte beachten: Die Dosis von 5 Mikrogramm/Stunde kann mit diesem Arzneimittel nicht erreicht werden. Andere Arzneimittel, die Buprenorphin in einer Stärke von 5 Mikrogramm/Stunde enthalten, sind verfügbar. Die Opioidanamnese des Patienten (siehe Abschnitt 4.5) sowie der derzeitige Allgemeinzustand und klinische Zustand des Patienten sind zu berücksichtigen.

Dosistitration
Bei Einleitung der Therapie mit Buprenorphin sind gegebenenfalls zusätzlich kurz wirksame Analgetika erforderlich (siehe Abschnitt 4.5), bis unter Buprenorphin eine analgetische Wirkung erreicht ist.

Die Dosis von Buprenorphin kann entsprechend der Symptomatik nach drei 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 Pflaster erfolgen.

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

Buprenorphin sollte nicht in höheren als den empfohlenen Dosen angewendet werden.

Umstellung von Opioiden
Buprenorphin kann als alternative Behandlung zu anderen Opioiden angewendet werden. Bei betroffenen Patienten sollte die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis (Buprenorphin 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
Buprenorphin AL darf auf keinen Fall länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine Langzeit-Schmerzbehandlung mit Buprenorphin 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.

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

Niereninsuffizienz
Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine besondere Dosisanpassung von Buprenorphin erforderlich.

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

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

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Buprenorphin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung
Transdermale Anwendung.
Das Pflaster darf nicht geteilt oder in Teile geschnitten werden.

Anwendung des Pflasters
Buprenorphin AL sollte auf nicht gereizte, intakte Haut an der Außenseite des Oberarms, am oberen Brustkorb, oberen Rücken oder seitlich am Brustkorb aufgeklebt werden, nicht jedoch auf Hautpartien mit großen Narben. Buprenorphin AL 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 Pflasters trocken sein. Das Pflaster sollte unmittelbar nach der Entnahme aus dem versiegelten Beutel aufgeklebt werden. Das Pflaster darf nicht angewendet werden, wenn die Versiegelung des Beutels beschädigt ist.

Nach Entfernen der Schutzfolie sollte das transdermale Pflaster mit der Handfläche ungefähr 30 Sekunden lang fest angedrückt werden. Dabei sollte sichergestellt werden, dass das Pflaster vollständig in Kontakt mit der Haut ist, vor allem an den Rändern. Wenn sich die Ränder des Pflasters abzulösen beginnen, können diese mit einem geeigneten Heftpflaster wieder festgeklebt werden, so dass eine siebentägige Tragezeit gewährleistet ist. Das Pflaster sollte kontinuierlich 7 Tage lang getragen werden.

In den darauf folgenden 3 bis 4 Wochen sollte kein neues Pflaster auf dieselbe Hautpartie geklebt werden (siehe Abschnitt 5.2).

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

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

Buprenorphin sollte bei Patienten mit akuter Alkoholintoxikation, Kopfverletzung, Schock, Bewusstseinsstörungen unbekannter Genese, intrakraniellen Läsionen oder erhöhtem intrakraniellem Druck oder bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2) mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

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

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln:
Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin AL 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 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 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).

Mit Buprenorphin wurde eine signifikante Atemdepression in Verbindung gebracht, insbesondere bei intravenöser Gabe. Eine Reihe von Todesfällen 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.

Da CYP3A4-Inhibitoren den Buprenorphinspiegel erhöhen können (siehe Abschnitt 4.5), sollte bei Patienten, die bereits mit CYP3A4-Inhibitoren behandelt werden, die Buprenorphin-Dosis sorgfältig titriert werden, da bei diesen Patienten eine reduzierte Dosis ausreichend sein kann.

Buprenorphin wird nicht zur Schmerzbehandlung unmittelbar postoperativ oder in anderen Situationen mit geringem therapeutischem 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. Dies könnte zu einem gewissen Missbrauch des Arzneimittels führen. Bei der Verordnung des Arzneimittels an Patienten mit anamnestisch bekanntem oder vermutetem Drogen- oder Alkoholmissbrauch oder einer schwerwiegenden psychiatrischen Erkrankung ist daher Vorsicht geboten.

Bei chronischer Anwendung von Buprenorphin kann es zur Entwicklung einer körperlichen Abhängigkeit kommen. Entzugserscheinungen (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.

Patienten mit Fieber oder äußerer Wärmeeinwirkung
Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, während des Tragens des Pflasters die Applikationsstelle keinen externen Wärmequellen wie Heizkissen, elektrischen Heizdecken, Wärmelampen, Sauna, heißen Bädern, beheizten Wasserbetten u.ä. auszusetzen, da es dadurch zu einer verstärkten Resorption von Buprenorphin kommen kann. 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 Opioid-Reaktionen kommen.

Fehlgebrauch zu Dopingzwecken
Die Anwendung von Buprenorphin AL kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.
Die Anwendung von Buprenorphin AL als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Serotoninsyndrom
Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin AL 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.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Wirkung anderer Wirkstoffe auf die Pharmakokinetik von Buprenorphin
Buprenorphin wird primär durch Glukuronidierung und in geringerem Maße (zu ca. 30%) durch CYP3A4 metabolisiert.
Eine gleichzeitige Behandlung mit CYP3A4-Inhibitoren kann zu höheren Plasmaspiegeln und damit einer stärkeren Wirkung von Buprenorphin führen.

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

Die Wechselwirkung von Buprenorphin mit CYP3A4-Enzyminduktoren wurde nicht untersucht.
Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin und Enzyminduktoren (z.B. Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin und Rifampicin) kann potenziell zu einer erhöhten Clearance und somit zu einer verminderten 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
Buprenorphin sollte mit Vorsicht angewendet werden mit:

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

Andere ZNS-dämpfende Arzneimittel: andere Opioid-Derivate (Analgetika und Antitussiva, die z.B. Morphin, Dextropropoxyphen, Codein, Dextromethorphan oder Noscapin enthalten), bestimmte Antidepressiva, sedierende H_1-Rezeptorantagonisten, Alkohol, Anxiolytika, Neuroleptika, Clonidin und verwandte Substanzen. Diese Kombinationen verstärken die ZNS-dämpfende Wirkung.

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).

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der 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 beim Neugeborenen hervorrufen. Längere Anwendung von Buprenorphin während der Schwangerschaft kann bei Neugeborenen ein Entzugssyndrom hervorrufen. Daher sollte Buprenorphin 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 Daten vom Tier zeigen, dass Buprenorphin in die Muttermilch ausgeschieden wird (siehe Abschnitt 5.3). Deshalb sollte die Anwendung von Buprenorphin während der Stillzeit vermieden werden.

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

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

Buprenorphin hat 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 sein kann. Dies gilt insbesondere zu Behandlungsbeginn und im Zusammenwirken mit anderen zentral wirksamen 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 nach Entfernen des Pflasters mindestens 24 Stunden lang kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen, die mit Buprenorphin in der klinischen Anwendung einhergehen können, sind ähnlich denjenigen, die bei anderen Opioid-Analgetika beobachtet wurden, 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 (≥1/1000 bis <1/100), selten (≥1/10.000 bis <1/1000), sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 4

Buprenorphin hat ein geringes Abhängigkeitsrisiko. Nach Absetzen von Buprenorphin sind Entzugssymptome unwahrscheinlich. Dies ist möglicherweise auf die sehr langsame Dissoziation von Buprenorphin vom Opioid-Rezeptor und das langsame Absinken der Buprenorphin-Plasmaspiegel (gewöhnlich über einen Zeitraum von 30 Stunden nach Entfernen des letzten Pflasters) zurückzuführen. Nach Langzeitanwendung von Buprenorphin können jedoch Entzugssymptome vergleichbar denjenigen bei Opiat-Entzug 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 Pflaster sind von der Haut des Patienten zu entfernen.
Die Atemwege sind freizumachen und freizuhalten, die Atmung ist entsprechend der Symptomatik zu unterstützen oder zu überwachen und eine angemessene Körpertemperatur und Flüssigkeitsbilanz aufrechtzuerhalten. Sauerstoff, intravenöse Flüssigkeit, Vasopressoren und andere unterstützende Maßnahmen sind entsprechend der Symptomatik einzusetzen.

Ein spezifischer Opioid-Antagonist wie Naloxon kann die Wirkungen von Buprenorphin aufheben, auch wenn Naloxon die Wirkungen von Buprenorphin unter Umständen weniger wirksam aufhebt als andere μ-Opioid-Agonisten. 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

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

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, einschließlich Patienten mit mittelschwerer und schwerer Osteoarthritis und Rückenschmerzen, untersucht. Buprenorphin führte 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

MedDRA-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, Hypoästhesie, Gedächtnisstörung, Migräne, Synkope, Koordinationsstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Parästhesien	Gleichgewichtsstörungen, Sprechstörungen	Unwillkürliche Muskelkontraktionen	Konvulsionen
Augenerkrankungen			Trockenes Auge, verschwommenes Sehen	Sehstörungen, Lidödeme, Miosis		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		.	Tinnitus, Vertigo		Ohrenschmerzen	
Herzerkrankungen			Palpitationen, Tachykardie	Angina pectoris		
Gefäßerkrankungen			Hypotonie, Kreislauf-Kollaps, Hypertonie, Hautrötung	Vasodilatation, Orthostasesyndrom		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe	Husten, Giemen, Schluckauf	Atemdepression, respiratorische Insuffizienz, Verschlimmerung eines Asthmas, Hyperventilation, Rhinitis		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation, Übelkeit, Erbrechen	Abdominalschmerz, Diarrhö, Dyspepsie, Mundtrockenheit	Flatulenz	Dysphagie, Ileus		Divertikulitis
Leber- und Gallenerkrankungen						Gallenkolik
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus, Erythema	Ausschlag, Schwitzen, Exanthema	Trockene Haut, Urtikaria	Gesichtsödem	Pusteln, Bläschen	Kontaktdermatitis, Hautverfärbung an der Anwendungsstelle
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelschwäche	Myalgie, Muskelspasmen			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harninkontinenz, Harnverhalten, Miktionsstörung			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Erektile Dysfunktion, sexuelle Funktionsstörungen		

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

MedDRA-Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktion an der Applikationsstelle, einschließlich Erytheme an der Applikationsstelle, Ödeme an der Applikationsstelle, Pruritus an der Applikationsstelle, Ausschlag an der Applikationsstelle	Müdigkeit, Schwächezustände (Asthenie), periphere Ödeme	Erschöpfung, Fieber, Rigor, Ödeme, Arzneimittelentzugssyndrom, Dermatitis an der Applikationsstelle*, Brustschmerzen	Grippe-ähnliche Erkrankung		Arzneimittelentzugssyndrom bei Neugeborenen
Untersuchungen			Alaninaminotransferase erhöht, Gewichtsabnahme			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriff bedingte Komplikationen			Verletzung durch Unfälle, Stürze			

* In einigen Fällen traten verzögerte allergische Reaktionen mit deutlichen Entzündungszeichen auf. In diesen Fällen sollte die Behandlung mit Buprenorphin beendet werden.

Langzeitgabe wurde eine Schmerzkontrolle bei 63% der Patienten über sechs 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-mg-Dosis, 35% unter der 10-mg-Dosis und 48% unter der 20-mg-Dosis stabilisiert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es gibt Hinweise auf einen enterohepatischen Kreislauf.

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

Jedes Pflaster gibt bis zu 7 Tage lang kontinuierlich Buprenorphin ab. Der *Steady State* wird während der zweiten Applikation erreicht. Nach Entfernen des Buprenorphin-Pflasters nehmen die Buprenorphin-Konzentrationen mit einer mittleren Eliminationshalbwertszeit zwischen 31 und 45 Stunden ab.

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

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

In einer Studie mit gesunden Probanden, die 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 Hautstelle 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 Pflaster in Kontakt zu bringen (siehe Abschnitt 4.4). Wurde ein Heizkissen unmittelbar nach Entfernung des Buprenorphin-Pflasters auf die Applikationsstelle gelegt, so veränderte dies die Resorption aus dem Hautdepot nicht.

Verteilung
Buprenorphin wird zu etwa 96% an Plasmaproteine gebunden.

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

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% bis 25% der gleichzeitig gemessenen Plasmakonzentrationen.

Biotransformation und Elimination
Die Metabolisierung von Buprenorphin in der Haut nach Anwendung von Buprenorphin transdermalen Pflastern ist vernachlässigbar gering. Nach transdermaler Anwendung wird Buprenorphin über hepatische Metabolisierung eliminiert und anschließend biliär und renal in Form löslicher Metaboliten ausgeschieden. Die hepatische Metabolisierung, an der die Enzyme CYP-3A4 und UGT1A1/1A3 beteiligt sind, führt zu zwei primären Metaboliten, Norbuprenorphin und Buprenorphin-3-O-Glukuronid.
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

ein Buprenorphin 20 Mikrogramm/Stunde Pflaster erreicht werden, nicht die Fähigkeit, die durch die CYP450 Enzyme CYP1A2, CYP2A6, CYP3A4 vermittelte Metabolisierung zu inhibieren. Die Wirkung auf die Metabolisierung durch CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19 wurde nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Bei mit Buprenorphin behandelten Ratten wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität oder die allgemeine Reproduktionsleistung beobachtet. In Studien an Ratten und Kaninchen mit Buprenorphin zur embryo-fetalen Entwicklungstoxizität wurden keine embryofetalen 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

In Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen ergaben sich keine Hinweise auf ein für den Menschen relevantes kanzerogenes Potenzial.

Systemische Toxizität und dermale Toxizität

In Untersuchungen an Ratten, Kaninchen, Meerschweinchen, Hunden und Minischweinen zur Toxizität bei einmaliger und wiederholter Anwendung verursachte Buprenorphin minimale oder gar keine unerwünschten systemischen Ereignisse, jedoch wurden bei allen untersuchten Spezies Hautirritationen beobachtet.
Die vorhandenen toxikologischen Daten wiesen nicht auf ein allergisierendes Potenzial der sonstigen Bestandteile der transdermalen Pflaster hin.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Selbstklebende Matrix (mit Buprenorphin):
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 Matrizes mit und ohne Buprenorphin:
Poly(ethylenterephthalat).

Trägerschicht:
Polyester.

Schutzfolie:
Poly(ethylenterephthalat), silikonisiert.

Drucktinte.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Buprenorphin AL 15 Mikrogramm/Stunde
21 Monate.

Buprenorphin AL 30 Mikrogramm/Stunde und 40 Mikrogramm/Stunde
3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Buprenorphin AL 15 Mikrogramm/Stunde
Nicht über 25 °C lagern.

Buprenorphin AL 30 Mikrogramm/Stunde und 40 Mikrogramm/Stunde
Für diese 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/Poly(acrylsäure-co-ethylen).
Ein Beutel enthält ein transdermales Pflaster.

Originalpackung mit 4, 8 und 12 einzeln versiegelten transdermalen Pflastern.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Das benutzte Pflaster mit der Klebefläche nach innen zusammenfalten.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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

2203837.00.00
2203839.00.00
2203840.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

15. April 2020

10. Stand der Information

Juli 2021

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel.

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin