

**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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup>  
und setzt nominal 30 Mikrogramm Bupre-  
norphin pro Stunde frei.

***Buprenorphin AL 40 Mikrogramm/Stunde  
transdermales Pflaster***

Jedes transdermale Pflaster enthält 40 mg  
Buprenorphin auf einer Fläche von 50 cm<sup>2</sup>  
und setzt nominal 40 Mikrogramm Bupre-  
norphin pro Stunde frei.

Vollständige Auflistung der sonstigen Be-  
standteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Transdermales Pflaster

***Buprenorphin AL 15 Mikrogramm/Stunde***

Rechteckiges, beigefarbenes Pflaster mit  
abgerundeten Ecken und in blauer Druck-  
tinte beschriftet mit „Buprenorphin“ und  
„15 µg/h“.

***Buprenorphin AL 30 Mikrogramm/Stunde***

Rechteckiges beigefarbenes Pflaster mit  
abgerundeten Ecken und in blauer Druck-  
tinte beschriftet mit „Buprenorphin“ und  
„30 µg/h“.

***Buprenorphin AL 40 Mikrogramm/Stunde***

Rechteckiges beigefarbenes Pflaster mit  
abgerundeten Ecken und in blauer Druck-  
tinte beschriftet mit „Buprenorphin“ und  
„40 µg/h“.

**4. Klinische Angaben****4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung von mäßig starken nicht-mali-  
gnen Schmerzen, wenn ein Opioid zum Er-  
reichen einer adäquaten Analgesie erforder-  
lich 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 ange-  
wendet werden.

**Patienten ab 18 Jahren**

Als Initialdosis sollte ein Buprenorphin 5 Mi-  
krogramm/Stunde transdermales Pflaster  
angewendet werden.

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

***Dosis titration***

Bei Einleitung der Therapie mit Buprenor-  
phin sind gegebenenfalls zusätzlich kurz  
wirksame Analgetika erforderlich (siehe Ab-  
schnitt 4.5), bis unter Buprenorphin eine  
analgetische Wirkung erreicht ist.

Die Dosis von Buprenorphin kann entspre-  
chend der Symptomatik nach drei Tagen  
erhöht werden, wenn die Maximalwirkung  
der jeweiligen Wirkstärke erreicht ist. Weitere  
Dosissteigerungen können dann je nach  
Notwendigkeit einer weiteren Schmerzlinde-  
rung 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 Kombi-  
nation von Pflastern an verschiedenen Kör-  
perstellen angewendet werden, um die ge-  
wünschte Dosis zu erreichen. Es wird emp-  
fohlen, nicht mehr als zwei Pflaster gleich-  
zeitig 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 Behand-  
lung zu anderen Opioiden angewendet wer-  
den. Bei betroffenen Patienten sollte die  
Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren  
Dosis (Buprenorphin 5 Mikrogramm/Stunde  
transdermales Pflaster) eingeleitet und wäh-  
rend der Dosititration je nach Bedarf zu-  
sätzlich kurz wirksame Analgetika (siehe Ab-  
schnitt 4.5) angewendet werden.

***Dauer der Anwendung***

Buprenorphin AL darf auf keinen Fall länger  
als unbedingt notwendig angewendet wer-  
den. Wenn entsprechend Art und Schwere  
der Erkrankung eine Langzeit-Schmerz-  
behandlung mit Buprenorphin erforderlich  
ist, sollte sorgfältig und in regelmäßigen  
Abständen überprüft werden (gegebenen-  
falls durch Einlegen von Anwendungspau-  
sen), ob und in welchem Umfang eine wei-  
tere Behandlung erforderlich ist.

***Beendigung der Therapie***

Nach Entfernen des Pflasters nehmen die  
Buprenorphin-Serumkonzentrationen lang-  
sam ab, so dass die analgetische Wirkung  
über einen gewissen Zeitraum weiter be-  
steht. Dies ist zu berücksichtigen, wenn sich  
an die Therapie mit Buprenorphin eine The-  
rapie mit anderen Opioiden anschließen soll.  
Allgemein gilt, dass ein Opioid zur Folgebe-  
handlung nicht vor Ablauf von 24 Stunden  
nach Entfernen des Pflasters angewendet  
werden sollte.

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

***Besondere Patientengruppen*****Ältere Patienten**

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

**Niereninsuffizienz**

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine  
besondere Dosisanpassung von Buprenor-  
phin erforderlich.

**Leberinsuffizienz**

Buprenorphin wird in der Leber metaboli-  
siert. Die Intensität und Dauer seiner Wir-  
kung können bei Patienten mit einge-  
schränkter Leberfunktion verändert sein. Da-  
her sollten Patienten mit Leberinsuffizienz  
während der Behandlung mit Buprenorphin  
sorgfältig beobachtet werden.

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

**Kinder und Jugendliche**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bupre-  
norphin 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 Ober-  
arms, am oberen Brustkorb, oberen Rücken  
oder seitlich am Brustkorb aufgeklebt wer-  
den, nicht jedoch auf Hautpartien mit großen  
Narben. Buprenorphin AL sollte auf relativ  
unbehaarte oder fast unbehaarte Hautpar-  
tien aufgeklebt werden. Wenn keine entspre-  
chenden Stellen zur Verfügung stehen, soll-  
ten die Haare an der Applikationsstelle mit  
der Schere entfernt und nicht rasiert werden.

Wenn die Applikationsstelle gereinigt wer-  
den 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 Ent-  
nahme aus dem versiegelten Beutel aufge-  
klebt werden. Das Pflaster darf nicht ange-  
wendet 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 abzu-  
lösen beginnen, können diese mit einem  
geeigneten Heftpflaster wieder festgeklebt  
werden, so dass eine siebentägige Tragezeit  
gewährleistet ist. Das Pflaster sollte konti-  
nuierlich 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 intrakraniellen 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.

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 Buprenorphin-Spiegel 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 anamnes-

tisch 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. Entzugssymptome (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 Wärme- einwirkung

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.

#### 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:

#### *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.

#### *Benzodiazepine:*

Diese Kombination kann die zentrale Dämpfung des Atemzentrums (Atemdepression) verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

Bei üblichen analgetischen Dosierungen wird Buprenorphin als reiner  $\mu$ -Rezeptor-Agonist beschrieben. In klinischen Studien mit Buprenorphin, bei denen mit reinen  $\mu$ -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-Entzugssymptome 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. Atem-

depression (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

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](http://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;

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, Alpträume, 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		Ohrenscherzen	

Fortsetzung Tabelle

MedDRA-Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
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, Kontaktdermatitis	Gesichtsödem	Pusteln, Bläschen	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelschwäche	Myalgie, Muskelspasmen			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harninkontinenz, Harnverhalten, Miktionsstörung			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Erektile Dysfunktion, sexuelle Funktionsstörungen		
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.

es können aber auch hohe Dosen erforderlich sein.

**5. Pharmakologische Eigenschaften**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, Opioid, Oripavin-Derivate.  
ATC-Code: N02AE01

Buprenorphin ist ein partieller Opioidagonist und wirkt am  $\mu$ -Opioid-Rezeptor. Es besitzt auch eine antagonistische Aktivität am  $\kappa$ -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 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 Gastrointestinaltrakt 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 in-

nerhalb 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 CYP3A4 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 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

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 Matrices 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**

April 2020

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel.

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin