## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Buprenorphin Aristo 7 Tage 5 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
Buprenorphin Aristo 7 Tage 10 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
Buprenorphin Aristo 7 Tage 20 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Buprenorphin Aristo 7 Tage 5 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
Jedes transdermale Pflaster mit einer wirkstoffhaltigen Fläche von 6,25 $cm^2$ enthält 5 mg Buprenorphin und setzt 5 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde über einen Zeitraum von 7 Tagen frei.

Buprenorphin Aristo 7 Tage 10 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
Jedes transdermale Pflaster mit einer wirkstoffhaltigen Fläche von 12,5 $cm^2$ enthält 10 mg Buprenorphin und setzt 10 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde über einen Zeitraum von 7 Tagen frei.

Buprenorphin Aristo 7 Tage 20 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
Jedes transdermale Pflaster mit einer wirkstoffhaltigen Fläche von 25 $cm^2$ enthält 20 mg Buprenorphin und setzt 20 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde über einen Zeitraum von 7 Tagen frei.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Pflaster

Buprenorphin Aristo 7 Tage 5 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
Rechteckiges, beiges Pflaster mit abgerundeten Ecken und in blauer Drucktinte beschriftet mit „Buprenorphin“ und „5 µg/h“.

Buprenorphin Aristo 7 Tage 10 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
Rechteckiges beiges Pflaster mit abgerundeten Ecken und in blauer Drucktinte beschriftet mit „Buprenorphin“ und „10 µg/h“.

Buprenorphin Aristo 7 Tage 20 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
Rechteckiges beiges Pflaster mit abgerundeten Ecken und in blauer Drucktinte beschriftet mit „Buprenorphin“ und „20 µg/h“.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

Buprenorphin Aristo 7 Tage ist nicht zur Behandlung akuter Schmerzen geeignet.

Buprenorphin Aristo 7 Tage ist zur Anwendung bei Erwachsenen.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

*Patienten ab 18 Jahren*
Als Initialdosis sollte die niedrigste Dosis Buprenorphin Aristo 7 Tage (Buprenorphin Aristo 7 Tage 5 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster) angewendet werden. Die Opioidanamnese des Patienten (siehe Abschnitt 4.5) sowie der derzeitige Allgemeinzustand und klinische Zustand des Patienten sind dabei zu berücksichtigen.

*Dosistitration*
Bei Einleitung der Therapie mit Buprenorphin Aristo 7 Tage sind gegebenenfalls zusätzlich schnell wirksame Analgetika erforderlich (siehe Abschnitt 4.5), bis unter Buprenorphin Aristo 7 Tage eine analgetische Wirkung erreicht ist.

Die Dosis von Buprenorphin Aristo 7 Tage 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 applizierte 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 zu applizieren, bis zu einer maximalen Gesamtdosis von 40 Mikrogramm/Stunde Buprenorphin. In den darauffolgenden 3 bis 4 Wochen sollte kein neues Pflaster auf dieselbe Hautpartie appliziert werden (siehe Abschnitt 5.2).
Die Patienten sind sorgfältig und regelmäßig zu überwachen, um die optimale Dosis und Behandlungsdauer zu bestimmen.

Buprenorphin Aristo 7 Tage sollte jeden 7. Tag appliziert werden.

*Dauer der Anwendung*
Buprenorphin Aristo 7 Tage darf auf keinen Fall länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine Langzeit-Schmerzbehandlung mit Buprenorphin Aristo 7 Tage 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 der analgetische Effekt über einen gewissen Zeitraum weiter besteht. Dies ist zu berücksichtigen, wenn sich an die Therapie mit Buprenorphin Aristo 7 Tage 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).

*Umstellung von Opioiden*
Buprenorphin Aristo 7 Tage kann als alternative Behandlung zu anderen Opioiden angewendet werden. Bei solchen Patienten sollte die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis (Buprenorphin Aristo 7 Tage 5 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster) eingeleitet und während der Dosistitration je nach Bedarf zusätzlich kurz wirksame Analgetika (siehe Abschnitt 4.5) angewendet werden.

Besondere Patientengruppen

*Ältere Patienten*
Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von Buprenorphin Aristo 7 Tage erforderlich.

*Niereninsuffizienz*
Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine besondere Dosisanpassung von Buprenorphin Aristo 7 Tage 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 Aristo 7 Tage sorgfältig beobachtet werden.

Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kann es während der Behandlung mit Buprenorphin Aristo 7 Tage zu einer Akkumulation von Buprenorphin kommen. Bei diesen Patienten sollte eine alternative Behandlung erwogen und Buprenorphin Aristo 7 Tage, wenn überhaupt, mit Vorsicht angewendet werden.

*Kinder und Jugendliche*
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Buprenorphin Aristo 7 Tage bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung
Buprenorphin Aristo 7 Tage ist zur transdermalen Anwendung.

Das Pflaster darf nicht geteilt oder in Teile geschnitten werden.
Das Pflaster darf nicht verwendet werden, wenn die Versiegelung des Beutels beschädigt ist.

*Applikation des Pflasters*
Buprenorphin Aristo 7 Tage sollte auf nicht gereizte, gereinigte, unbehaarte, flache Hautpartien und nicht auf Hautstellen mit größeren Narben aufgebracht werden. Vorzugsweise erfolgt die Applikation am Oberkörper: auf der oberen Rückenpartie bzw. unterhalb des Schlüsselbeins auf der Brust. Eventuell vorhandene Haare sollen nicht rasiert, sondern mit einer Schere abgeschnitten werden.

Wenn die Applikationsstelle gereinigt werden muss, sollte dazu lediglich sauberes Wasser verwendet werden. Seifen, Alkohol, Öle, Lotionen oder Peelings dürfen nicht verwendet werden. Die Haut muss vor Aufkleben des Pflasters trocken sein.

Buprenorphin Aristo 7 Tage sollte unmittelbar nach der Entnahme aus dem versiegelten Beutel aufgeklebt werden. Nach Entfernen der Schutzfolie sollte das transdermale Pflaster mit der Handfläche ungefähr 30 Sekunden lang fest angedrückt werden. Dabei sollte sichergestellt werden, dass das Pflaster vollständig in Kontakt mit der Haut ist, vor allem an den Rändern. Wenn sich die Ränder des 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 darauffolgenden 3 bis 4 Wochen sollte kein neues Pflaster auf dieselbe Hautpartie appliziert 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 Aristo 7 Tage 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 Aristo 7 Tage 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. Einige Todesfälle traten nach Überdosierung bei intravenösem Missbrauch von Buprenorphin bei Drogenabhängigen auf, meist bei gleichzeitiger Anwendung von Benzodiazepinen. Weitere Todesfälle wurden nach Überdosierung von Alkohol und Benzodiazepinen in Kombination mit Buprenorphin berichtet.

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.

Serotoninsyndrom
Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin Aristo 7 Tage 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.

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 überhaupt 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.

Fehlgebrauch zu Dopingzwecken
Die Anwendung dieses Arzneimittels kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

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 und beheizten Wasserbetten usw. auszusetzen, da es dadurch zu einer verstärkten Resorption von Buprenorphin kommen könnte. Bei der Behandlung von Patienten mit Fieber ist zu beachten, dass Fieber ebenfalls die Resorption steigern kann. Dadurch kann es zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Buprenorphin und damit zu einem erhöhten Risiko für Opioid-Reaktionen kommen.

### 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 könnte deshalb zu höheren Plasmaspiegeln und damit einer stärkeren Wirkung des Buprenorphins führen.

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

Die Wechselwirkung von Buprenorphin mit CYP3A4-Enzyminduktoren wurde bislang 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 reduzierten Wirksamkeit führen.

Eine Abnahme der Leberdurchblutung, die durch bestimmte Allgemeinanästhetika (z. B. Halothan) und andere Arzneimittel induziert wird, kann die hepatische Elimination von Buprenorphin vermindern.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen
Buprenorphin Aristo 7 Tage sollte bei gleichzeitiger Verabreichung mit folgenden Arzneimitteln vorsichtig angewendet werden:

- Anderen ZNS-dämpfenden Arzneimitteln: andere Opioid-Derivate (Analgetika und Antitussiva, die z. B. Morphin, Dextropropoxyphen, Codein, Dextromethorphan oder Noscapin enthalten), bestimmte Antidepressiva, sedierende H1-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).
- 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).

### 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. Die Langzeitanwendung von Buprenorphin während der letzten drei Schwangerschaftsmonate 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 Tierdaten haben gezeigt, 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:

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 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, u. a. bei 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.

| **Systemorganklasse** | **Sehr häufig** (≥ 1/10) | **Häufig** (≥ 1/100 bis < 1/10) | **Gelegentlich** (≥ 1/1.000 bis < 1/100) | **Selten** (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) | **Sehr selten** < 1/10.000) | **Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Erkrankungen des Immunsystems | | | Überempfindlichkeit | Anaphylaktische Reaktion | | Anaphylaktoide Reaktion |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | Appetitlosigkeit | | Dehydratation | | |
| Psychiatrische Erkrankungen | | Verwirrtheit, Depression, Schlaflosigkeit, Nervosität, Angstzustände | Schlafstörungen, Unruhe, Agitiertheit, euphorische Stimmung, Affektlabilität, Halluzinationen, Albträume, verminderte Libido | 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 | | Myasthenie | Myalgie, Muskelspasmen | | | |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | | Harnverhalten, Miktionsstörung | | | |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | | | | Erektile Dysfunktion, sexuelle Funktionsstörungen | | |

*Fortsetzung auf Seite 5*

*Fortsetzung Tabelle*

| **Systemorganklasse** | **Sehr häufig** (≥ 1/10) | **Häufig** (≥ 1/100 bis < 1/10) | **Gelegentlich** (≥ 1/1.000 bis < 1/100) | **Selten** (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) | **Sehr selten** < 1/10.000) | **Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Reaktion an der Applikationsstelle[1] | Müdigkeit, Asthenie, periphere Ödeme | Erschöpfung, Fieber, Rigor, Ödeme, Arzneimittelentzugssyndrom, Dermatitis an der Applikationsstelle*, Brustschmerzen | Grippeähnliche Erkrankung | | |
| Untersuchungen | | | Alaninaminotransferase erhöht, Gewichtsabnahme | | | |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriff bedingte Komplikationen | | | Verletzung durch Unfälle, Stürze | | | |

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

[1] einschließlich Erytheme an der Applikationsstelle, Ödeme an der Applikationsstelle, Pruritus an der Applikationsstelle, Ausschlag an der Applikationsstelle.

Auch eine offene Langzeit-Extensionsstudie (n = 384) wurde bei Patienten mit nichtmalignen 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 eine enterohepatische Rezirkulation.

Untersuchungen an trächtigen und nichtträchtigen 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 kumulierte 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 ersten Applikation erreicht. Nach Entfernen des Buprenorphin-Pflasters nehmen die Buprenorphin-Konzentrationen ab, mit einer Verminderung um etwa 50 % in 12 Stunden (Bereich 10 – 24 Stunden).

Resorption
Nach der Applikation des Buprenorphin-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 Applikation 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 Hautpartie geklebt werden.

In einer Studie mit gesunden Probanden verursachte die Applikation eines Heizkissens direkt auf das transdermale Pflaster einen vorübergehenden Anstieg der Blutkonzentrationen von Buprenorphin um 26 % bis 55 %. Nach Entfernung der Wärmequelle normalisierten sich die Konzentrationen innerhalb von 5 Stunden. Aus diesem Grund wird empfohlen, keine Wärmequellen wie Wärmflaschen, Heizkissen oder elektrische Heizdecken direkt mit dem Pflaster in Kontakt zu bringen. 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 appliziertem Buprenorphin zeigen ein großes Verteilungsvolumen; dies impliziert, dass es zu einer extensiven Verteilung von Buprenorphin kommt. In einer Studie mit intravenös verabreichtem Buprenorphin an gesunden Probanden betrug das Verteilungsvolumen im Steady-state 430 l; dies zeigt das große Verteilungsvolumen und die Lipophilie des 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
Der Metabolismus von Buprenorphin in der Haut nach Applikation von Buprenorphin transdermalen Pflastern ist vernachlässigbar gering. Nach transdermaler Applikation wird Buprenorphin über den hepatischen Metabolismus eliminiert und anschließend biliär und renal in Form löslicher Metaboliten ausgeschieden. Der hepatische Metabolismus, an dem die Enzyme CYP3A4 und UGT1A1/1A3 beteiligt sind, führt zu 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, den durch die CYP450 Enzyme CYP1A2, CYP2A6, CYP3A4 vermittelten Metabolismus zu inhibieren. Die Wirkung auf den Metabolismus durch CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19 wurde nicht untersucht.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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 sensibilisierendes Potenzial der sonstigen Bestandteile der transdermalen Pflaster hin.

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

Kanzerogenität
In Langzeituntersuchungen an Ratte und Maus ergaben sich keine Hinweise auf ein für den Menschen relevantes kanzerogenes Potenzial.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Selbstklebende Matrix (mit Buprenorphin)
Povidon K 90
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

Blaue Drucktinte

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Buprenorphin Aristo 7 Tage 5 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
18 Monate

Buprenorphin Aristo 7 Tage 10 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
21 Monate

Buprenorphin Aristo 7 Tage 20 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
36 Monate

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Buprenorphin Aristo 7 Tage 5 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
Buprenorphin Aristo 7 Tage 10 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
Nicht über 25 °C lagern.

Buprenorphin Aristo 7 Tage 20 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
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/Poly(acrylsäure-co-ethylen).
Ein Beutel enthält ein transdermales Pflaster.

Packungen mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 18, 20 oder 24 einzeln versiegelten transdermalen Pflastern.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Beim Wechseln des Pflasters das gebrauchte Pflaster entfernen, mit der Klebefläche nach innen zusammenfalten und sicher beseitigen.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8 – 10
13435 Berlin
Deutschland
Tel.: + 49 30 71094-4200
Fax: + 49 30 71094-4250

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

Buprenorphin Aristo 7 Tage 5 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster:
94848.00.00

Buprenorphin Aristo 7 Tage 10 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster:
94849.00.00

Buprenorphin Aristo 7 Tage 20 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster:
94850.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:
10.06.2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
22.02.2022

## 10. STAND DER INFORMATION

06/2023

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin