Buprenorphin STADA 70 Mikrogramm/h transdermales Pflaster

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jedes transdermale Pflaster enthält 40 mg Buprenorphin.
Wirkstoffhaltige Fläche: 50 cm^2.
Nominale Freisetzungsrate: 70 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde (über einen Zeitraum von 96 Stunden).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Transdermales Pflaster

Buprenorphin STADA 35 Mikrogramm/h transdermales Pflaster:
Hautfarbenes, rechteckiges, an den Ecken abgerundetes Pflaster und ist in blauer Farbe bedruckt mit: 35 µg/h

Buprenorphin STADA 52,5 Mikrogramm/h transdermales
Hautfarbenes, rechteckiges, an den Ecken abgerundetes Pflaster und ist in blauer Farbe bedruckt mit: 52,5 µg/h

Buprenorphin STADA 70 Mikrogramm/h transdermales Pflaster:
Hautfarbenes, rechteckiges, an den Ecken abgerundetes Pflaster und ist in blauer Farbe bedruckt mit: 70 µg/h

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Mäßig starke bis starke Tumorschmerzen und starke Schmerzen bei ungenügender Wirksamkeit nichtopioider Schmerzmittel.
Buprenorphin STADA ist für die Behandlung von akuten Schmerzen nicht geeignet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Patienten über 18 Jahre

Die Dosierung von Buprenorphin STADA ist grundsätzlich der Situation des einzelnen Patienten (Schmerzstärke, Leidensdruck, individuelle Reaktion) anzupassen. Es ist jeweils die niedrigste ausreichend schmerzlindernde Dosierung anzustreben.
Für eine entsprechend adaptive Behandlung stehen drei Stärken des transdermalen Pflasters zur Verfügung: Buprenorphin STADA 35 Mikrogramm/h, Buprenorphin STADA 52,5 Mikrogramm/h und Buprenorphin STADA 70 Mikrogramm/h.

Wahl der Anfangsdosis

Bei Patienten ohne vorherige Anwendung von Analgetika ist die Behandlung mit der niedrigsten Stärke des transdermalen Pflasters (Buprenorphin STADA 35 Mikrogramm/h) zu beginnen. Bei Vorbehandlung mit einem Analgetikum der WHO-Stufe I (Nichtopioid) oder der WHO-Stufe II (schwach wirksames Opioid) soll ebenfalls zu Beginn Buprenorphin STADA 35 Mikrogramm/h gewählt werden. Gemäß den Empfehlungen der WHO kann abhängig von der medizinischen Gesamtsituation des Patienten die Anwendung eines Nichtopioid-Analgetikums beibehalten werden.
Bei Umstellung von einem Analgetikum der WHO-Stufe III (stark wirksames Opioid) auf Buprenorphin STADA empfiehlt es sich zur Minimierung eines Schmerzrückfalls bei der Wahl der initialen Stärke des transdermalen Pflasters die Vorbehandlung nach Art des Arzneimittels, Art der Anwendung und der durchschnittlichen Tagesdosierung zu berücksichtigen.
Allgemein ist es empfehlenswert, die Dosis individuell zu titrieren, indem mit der kleinsten Pflasterstärke (Buprenorphin STADA 35 Mikrogramm/h) begonnen wird. Klinische Erfahrungen haben gezeigt, dass Patienten, die zuvor mit höheren Tagesdosen eines stark wirksamen Opioids behandelt wurden (in der Größenordnung von etwa 120 mg oral appliziertem Morphin), die Therapie auch mit der nächstgrößeren Pflasterstärke beginnen können (siehe auch Abschnitt 5.1).
Um die individuelle Dosisfindung innerhalb einer angemessenen Zeit zu ermöglichen, müssen während der Dosistitration geeignete schnell freisetzende Analgetika zur Verfügung stehen.
Die erforderliche Dosisstärke von Buprenorphin STADA muss auf die individuellen Bedürfnisse des einzelnen Patienten abgestimmt und regelmäßig überprüft werden.
Da die Buprenorphin-Konzentrationen im Serum sowohl bei nicht mit Analgetika vorbehandelten als auch bei derart vorbehandelten Patienten nach Applikation des ersten Buprenorphin STADA transdermalen Pflasters langsam ansteigen, ist ein rascher Wirkungseintritt unwahrscheinlich. Eine erste Bewertung der schmerzlindernden Wirkung darf aus diesem Grund erst nach 24 Stunden erfolgen.
Die analgetische Vormedikation (mit Ausnahme von transdermalen Opioiden) muss nach Umstellung auf Buprenorphin STADA über die ersten 12 Stunden in unveränderter Dosierung gegeben werden und geeignete Zusatzmedikation in den folgenden 12 Stunden bedarfsorientiert.

Dosistitration und Erhaltungstherapie

Buprenorphin STADA muss spätestens nach 96 Stunden (4 Tagen) ersetzt werden. Zur Vereinfachung der Anwendung kann der Pflasterwechsel zweimal in der Woche an festen Zeitpunkten, z.B. jeden Montagmor-

gen und jeden Donnerstagabend, durchgeführt werden. Die Dosistitrierung muss individuell durchgeführt werden, bis die analgetische Wirkung erreicht ist. Ist die Analgesie am Ende des ersten Applikationszeitraums unzureichend, kann die Dosis erhöht werden, entweder, indem mehr als ein transdermales Pflaster der gleichen Stärke appliziert wird, oder, indem zur nächsthöheren Pflasterstärke übergegangen wird. Unabhängig von der Pflasterstärke dürfen gleichzeitig nicht mehr als zwei transdermale Pflaster angewendet werden.
Vor Applikation der nächsthöheren Pflasterstärke von Buprenorphin STADA muss die Gesamtmenge an Opioiden, die ggf. zusätzlich zu dem bisherigen transdermalen Pflaster verabreicht wurde, bedacht werden. Das heißt, die Gesamtmenge an benötigten Opioiden muss bedacht und die Dosierung muss entsprechend angepasst werden. Patienten, die während der Erhaltungstherapie einer zusätzlichen Analgetikagabe bedürfen (z.B. bei Schmerzspitzen), können z.B. alle 24 Stunden 0,2 mg bis 0,4 mg Buprenorphin sublingual einnehmen, zusätzlich zu dem transdermalen Pflaster. Bei regelmäßiger Notwendigkeit von zusätzlich 0,4 mg bis 0,6 mg Buprenorphin sublingual muss die nächsthöhere Pflasterstärke eingesetzt werden.

Dauer der Anwendung

Buprenorphin STADA darf auf keinen Fall länger als therapeutisch unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine Langzeit-Schmerzbehandlung mit Buprenorphin STADA erforderlich erscheint, muss sorgfältig und in kurzen Abständen regelmäßig überprüft werden (gegebenenfalls durch Einlegen von Anwendungspausen), ob und inwieweit ein medizinisches Erfordernis weiter besteht.

Absetzen von Buprenorphin STADA

Nach Entfernen von Buprenorphin STADA fällt die Buprenorphin-Konzentration im Serum kontinuierlich ab, wodurch die schmerzlindernde Wirkung noch über einen bestimmten Zeitraum erhalten bleibt. Dies muss bedacht werden, wenn nach Buprenorphin STADA ein anderes Opioid angewendet werden soll.
Allgemein gilt, dass ein nachfolgendes Opioid nicht innerhalb der nächsten 24 Stunden nach Absetzen von Buprenorphin STADA angewendet werden darf. Derzeit liegen nur sehr wenige Informationen über die Initialdosis eines anderen Opioids nach Absetzen von Buprenorphin STADA vor.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Änderung der Dosierung von Buprenorphin STADA erforderlich.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Da sich die Pharmakokinetik von Buprenorphin bei Nierenversagen nicht verändert, ist die Anwendung bei Niereninsuffizienz, einschließlich Dialysepatienten, möglich.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Buprenorphin wird in der Leber metabolisiert. Die Intensität und Dauer seiner Wirkung kann bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen verändert sein. Daher müssen solche Patienten bei Behandlung mit Buprenorphin STADA einer sorgfältigen Kontrolle unterliegen.

Kinder und Jugendliche

Da Buprenorphin STADA bei Patienten, die jünger als 18 Jahre sind, bisher nicht untersucht wurde, wird eine Anwendung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Buprenorphin STADA ist auf nicht gereizte, gereinigte, unbehaarte, flache Hautpartien und nicht auf Hautstellen mit größeren Narben aufzubringen. Vorzugsweise erfolgt die Applikation am Oberkörper: auf der oberen Rückenpartie beziehungsweise unterhalb des Schlüsselbeins auf der Brust. Eventuell vorhandene Haare sollen nicht rasiert, sondern mit einer Schere entfernt werden. Falls die Applikationsstelle gereinigt werden muss, soll dies mit Wasser geschehen. Dabei dürfen weder Seife noch andere Reinigungsmittel benutzt werden. Auf die für das Aufkleben von Buprenorphin STADA ausgewählte Hautstelle dürfen keine Dermatika aufgetragen werden, die das Klebevermögen des transdermalen Pflasters beeinträchtigen könnten.
Die Haut muss vor der Applikation vollkommen trocken sein. Buprenorphin STADA ist unmittelbar nach dem Entnehmen aus dem Beutel zu applizieren. Nach Entfernung der Abdeckfolie wird das transdermale Pflaster mit der flachen Hand ca. 30 Sekunden fest auf die gewählte Hautstelle gepresst. Das Pflaster wird durch Baden, Duschen oder Schwimmen nicht beschädigt.
Buprenorphin STADA muss kontinuierlich bis zu 4 Tage getragen werden. Nachdem das vorangegangene transdermale Pflaster entfernt wurde, ist ein neues Buprenorphin STADA Pflaster an einer anderen Stelle anzubringen. Bevor auf dieselbe Hautstelle wieder ein neues transdermales Pflaster appliziert wird, muss mindestens 1 Woche vergangen sein.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- opioidabhängige Patienten und Drogensubstitution,
- Krankheitszustände, bei denen eine schwergradige Störung des Atemzentrums und der Atemfunktion vorliegt oder sich entwickeln kann,
- Patienten, die MAO-Hemmer erhalten oder innerhalb der letzten 2 Wochen erhalten haben (siehe Abschnitt 4.5),

- Patienten mit Myasthenia gravis,
- Patienten mit Delirium tremens,
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Buprenorphin STADA darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit akuter Alkoholintoxikation, zerebralen Anfallsleiden, Kopfverletzung, Schock, Bewusstseinsstörungen unbekannter Genese sowie bei erhöhtem Hirndruck ohne Möglichkeit der Beatmung.
Buprenorphin verursacht gelegentlich eine Atemdepression. Bei Patienten mit eingeschränkter Atemfunktion beziehungsweise unter gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die eine Atemdepression auslösen können, soll Buprenorphin STADA nur mit Vorsicht angewendet werden.
Buprenorphin hat ein wesentlich niedrigeres Abhängigkeitspotenzial als reine Opioid-Agonisten. In Studien mit Buprenorphin an gesunden Probanden und Patienten wurden keine Entzugsreaktionen beobachtet. Nach einer Langzeitanwendung von Buprenorphin können jedoch Entzugssymptome, die denen eines Opiatentzugs ähnlich sind, nicht völlig ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.8). Diese Symptomatik umfasst: Erregung, Angst, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinesie, Zittern und gastrointestinale Beschwerden.
Bei Patienten, die Opioide missbräuchlich anwenden, kann die Substitution mit Buprenorphin Entzugserscheinungen verhindern. Dies hat gelegentlich zu einem Buprenorphin-Missbrauch geführt. Bei Patienten mit Neigung zu Arzneimittel-/Drogenmissbrauch ist deshalb entsprechende Vorsicht geboten.
Buprenorphin wird in der Leber metabolisiert. Die Intensität und Dauer seiner Wirkung kann bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen verändert sein. Daher müssen solche Patienten bei Behandlung mit Buprenorphin einer sorgfältigen Kontrolle unterliegen.
Die Anwendung des Arzneimittels Buprenorphin STADA kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Patienten mit Fieber/äußere Wärmeeinwirkung

Fieber und äußere Wärmeeinwirkung können zu einer erhöhten Hautpermeabilität führen. Bei Anwendung von Buprenorphin können in solchen Situationen theoretisch die Buprenorphin-Konzentrationen im Serum erhöht sein. Bei Patienten mit Fieber bzw. anderweitig verursachter erhöhter Hauttemperatur muss deshalb bei Behandlung mit Buprenorphin auf eventuell verstärkte Opioidreaktionen geachtet werden.
Das transdermale Pflaster darf keiner starken Hitze ausgesetzt werden (z.B. Sauna, Infrarot-Bestrahlung).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Gabe von MAO-Hemmstoffen innerhalb der letzten 14 Tage vor einer Gabe des Opioids Pethidin sind lebensbedrohliche Wechselwirkungen beobachtet worden, die das Zentralnervensystem sowie Atmungs- und Kreislauffunktion betrafen. Dieselben Wechselwirkungen mit MAO-Hemmstoffen sind bei Buprenorphin nicht auszuschließen (siehe Abschnitt 4.3).
Bei gemeinsamer Anwendung von Buprenorphin mit anderen Opioiden, Anästhetika, Hypnotika, Sedativa, Antidepressiva, Neuroleptika und generell mit Arzneimitteln, die dämpfende Wirkungen auf Atmung und zentrales Nervensystem haben, kann es zur gegenseitigen Verstärkung von ZNS- Effekten kommen. Dies gilt auch für die Anwendung mit Alkohol.
Bei gemeinsamer Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren oder Induktoren kann die Wirkung von Buprenorphin gesteigert (Inhibitoren) oder gemindert (Induktoren) sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten für die Anwendung von Buprenorphin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.
Gegen Ende der Schwangerschaft können hohe Dosen von Buprenorphin, auch nach kurzer Anwendungsdauer, eine Atemdepression bei Neugeborenen induzieren. Eine Langzeitanwendung von Buprenorphin während der letzten drei Schwangerschaftsmonate kann bei Neugeborenen ein Entzugssyndrom hervorrufen.
Daher ist die Anwendung von Buprenorphin STADA während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Stillzeit

Buprenorphin wird beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden. Studien an Ratten haben gezeigt, dass Buprenorphin die Laktation hemmen kann.
Buprenorphin STADA darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Ein Einfluss von Buprenorphin auf die Fertilität von Tieren ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Buprenorphin hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.
Buprenorphin kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies trifft insbesondere zu Behandlungsbeginn, im Falle von Dosierungsänderungen sowie im

Zusammenwirken mit anderen zentral wirksamen Mitteln einschließlich Alkohol, Beruhigungsmitteln, Sedativa und Hypnotika zu.
Patienten, die Anzeichen für ein beeinträchtigtes Reaktionsvermögen zeigen (z.B. Schwindel, Müdigkeit, verschwommenes Sehen oder Doppelt-Sehen), dürfen während der Anwendung von Buprenorphin und bis zu mindestens 24 Stunden nach Entfernen des transdermalen Pflasters weder Auto fahren noch Maschinen bedienen.
Treten die oben erwähnten Symptome nicht auf, so sind Patienten, deren Dosierung stabil eingestellt ist, nicht unbedingt in ihrer Fähigkeit eingeschränkt, Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach der Anwendung von Buprenorphin in klinischen Studien und im Rahmen der Produktüberwachung nach Markteinführung berichtet.
Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:
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 (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Die am häufigsten berichteten systemischen Nebenwirkungen waren Übelkeit und Erbrechen. Von lokalen Nebenwirkungen wurden am häufigsten Erytheme und Juckreiz gemeldet.

Systemorganklasse	***Sehr häufig***	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Sehr selten***
Erkrankungen des Immunsystems					Schwere allergische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		.		Appetitverlust	
Psychiatrische Erkrankungen			Verwirrtheit, Schlafstörungen, Unruhe	Psychotomimetische Effekte (z.B. Halluzinationen, Angstzustände, Albträume), Libidoverminderung	Abhängigkeit, Stimmungsschwankungen
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel, Kopfschmerzen	Sedierung, Somnolenz	Konzentrationsstörungen, Sprachstörung, Benommenheit, Gleichgewichtsstörungen, Parästhesien (z.B. Hautprickeln und brennende Hautirritatione n)	Faszikuläre Muskelzuckungen, Geschmacksstörungen
Augenerkrankungen				Sehstörungen, verschwommenes Sehen, Lidödeme	Miosis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		.			Ohrenschmerzen
Gefäßerkrankungen			Beeinflussung der Kreislaufregulation (wie Hypotonie oder in seltenen Fällen Kreislauf-Kollaps)	Hitzegefühl	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediasti-		Kurzatmigkeit	.	eingeschränkte Atemtätigkeit (Atemdepression)	rasches Atmen (Hyperventilation), Schluckauf

nums					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen, Verstopfung	Mundtrockenheit	Sodbrennen	Brechreiz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Erytheme, Juckreiz	Exantheme, Schwitzen	Ausschlag	Urtikaria	Pusteln, Bläschen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnverhalt, Miktionsstörungen		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Erektionsschwäche	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ödeme, Müdigkeit	Abgeschlagenheit	Entzugserscheinungen, Reaktionen am Verabreichungsort	Brustschmerz

In einigen Fällen traten verzögert allergische Reaktionen mit deutlichen Entzündungszeichen auf. In diesen Fällen ist die Behandlung mit Buprenorphin zu beenden.
Buprenorphin hat ein geringes Abhängigkeitsrisiko. Nach Absetzen von Buprenorphin sind Entzugssymptome unwahrscheinlich, da Buprenorphin sehr langsam von den Opiatrezeptoren dissoziiert und die Buprenorphin- Konzentrationen im Serum kontinuierlich abnehmen (gewöhnlich über einen Zeitraum von 30 Stunden nach Entfernen des letzten transdermalen Pflasters). Nach Langzeitanwendung von Buprenorphin können Entzugssymptome wie bei Opiatentzug jedoch nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Zur Symptomatik gehören Unruhe, Angst, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinesie, Zittern und Magen-Darm-Störungen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at

4.9 Überdosierung

Buprenorphin besitzt eine große therapeutische Breite. Da Buprenorphin kontrolliert in kleinen Mengen in den Blutkreislauf abgegeben wird, ist es unwahrscheinlich, dass hohe bzw. toxische Buprenorphin-Konzentrationen im Blut auftreten. Die maximale Buprenorphin-Konzentration im Serum nach Applikation des Buprenorphin 70 Mikrogramm/h transdermalen Pflasters ist um ca. das 6-fache niedriger als nach intravenöser Applikation der therapeutischen Dosis von 0,3 mg Buprenorphin.

Symptome:

Nach einer Überdosis von Buprenorphin sind hauptsächlich Symptome ähnlich denen bei anderen zentral wirksamen Analgetika (Opioide) zu erwarten. Sie umfassen Atemdepression, Sedierung, Somnolenz, Übelkeit, Erbrechen, Kreislaufkollaps und ausgeprägte Miosis.

Behandlung:

Es sind die allgemeinen Notfallmaßnahmen anzuwenden. Die Atemwege sind freizuhalten (Aspiration!), Atmung und Kreislauf entsprechend den Symptomen aufrechtzuerhalten. Die Möglichkeiten, die durch Buprenorphin hervorgerufene Atemdepression durch Naloxon aufzuheben, sind begrenzt. Hierzu ist Naloxon in hohen Dosen als wiederholter Bolus oder als Infusion zu verabreichen (z.B. mit einem Bolus [intravenös] von 1 bis 2 mg zu Beginn. Nach Erreichen eines adäquaten antagonistischen Effekts ist die Anwendung einer Infusion nötig, um die Plasmaspiegel von Naloxon aufrechtzuerhalten). Eine ausreichende Ventilation muss daher jedenfalls sichergestellt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opioide; Oripavin-Derivate.
ATC-Code: N02AE01

Buprenorphin ist ein stark wirksames Opioid mit agonistischer Aktivität am μ- Opioidrezeptor und antagonistischer Aktivität am kappa-Opioidrezeptor. Die Eigenschaften von Buprenorphin scheinen vergleichbar mit denen von Morphin, die Substanz weist jedoch spezifische pharmakologische und klinische Besonderheiten auf.
Darüber hinaus muss der Einfluss zahlreicher Faktoren, wie z.B. Indikation, klinische Situation, Applikationsweg und interindividuelle Variabilität, auf die analgetische Wirksamkeit bei einem Vergleich verschiedener Analgetika berücksichtigt werden.
In der täglichen klinischen Praxis werden unterschiedliche Opioide mittels einer relativen Potenz eingeordnet, obwohl dies eine starke Vereinfachung darstellt.
Die relative Potenz von Buprenorphin in unterschiedlichen Darreichungsformen und verschiedenen klinischen Situationen ist in der Literatur wie folgt beschrieben worden:

- Morphin p.o.: BUP i.m. wie 1 : 67 – 150 (Einzeldosis, Akutschmerzmodell)
- Morphin p.o.: BUP s.l. wie 1 : 60 – 100 (Einzeldosis, Akutschmerzmodell; Mehrfachdosis, chronischer Schmerz, Tumorschmerz)
- Morphin p.o.: BUP TTS wie 1 : 75 – 115 (Mehrfachdosis, chronischer Schmerz)

Abkürzungen:
p.o. = oral; i.m. = intermuskulär; s.l. = sublingual; TTS = transdermal; BUP = Buprenorphin
Die Nebenwirkungen sind denen anderer starker Opioid-Analgetika vergleichbar.
Das Abhängigkeitspotenzial von Buprenorphin scheint niedriger als das von Morphin.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

a) Allgemeine Eigenschaften des Wirkstoffs

Die Bindung von Buprenorphin an Plasmaproteine beträgt etwa 96%.
Buprenorphin wird in der Leber zu N-Dealkylbuprenorphin (Norbuprenorphin) und glukuronidierten Metaboliten verstoffwechselt. Zwei Drittel des Wirkstoffs werden unverändert mit den Fäzes ausgeschieden und ein Drittel als Konjugate von unverändertem oder dealkyliertem Buprenorphin über die Harnwege. Es gibt Hinweise auf eine enterohepatische Rezirkulation.
Untersuchungen an trächtigen und nicht trächtigen Ratten haben gezeigt, dass Buprenorphin sowohl die Blut-Hirn-Schranke als auch die Plazentaschranke passiert. Nach parenteraler Gabe waren die Konzentrationen im Gehirn (nur unverändertes Buprenorphin vorhanden) 2- bis 3-fach höher als nach oraler Gabe. Nach intramuskulärer beziehungsweise oraler Verabreichung kumulierte Buprenorphin offenbar im Gastrointestinallumen des Fetus – vermutlich aufgrund der biliären Ausscheidung, da der enterohepatische Kreislauf nicht entwickelt ist.

b) Eigenschaften von Buprenorphin transdermalem Pflaster bei gesunden Probanden

Nach Applikation von Buprenorphin transdermalem Pflaster wird Buprenorphin über die Haut aufgenommen. Die kontinuierliche Abgabe von Buprenorphin in den Kreislauf erfolgt durch kontrollierte Freisetzung aus dem anhaftenden Polymer-Matrix-System.
Nach der ersten Applikation von Buprenorphin transdermalem Pflaster steigt die Buprenorphin-Konzentration im Plasma langsam an und erreicht die minimaleffektive Konzentration von 100 pg/ml nach 12 bis 24 Stunden. In Studien an Probanden mit Buprenorphin 35 Mikrogramm/h wurde eine durchschnittliche maximale Konzentration C_{max} von 200 bis 300 pg/ml und eine durchschnittliche t_{max} von 60 bis 80 Stunden ermittelt.
In einer weiteren Studie wurden Buprenorphin 35 Mikrogramm/h und Buprenorphin 70 Mikrogramm/h im Cross-over-Design untersucht. Diese Studie zeigte die Dosisproportionalität der beiden Wirkstärken.
Nach Entfernen von Buprenorphin transdermalem Pflaster fielen die Buprenorphin-Konzentrationen im Plasma kontinuierlich ab mit einer Halbwertszeit von etwa 30 Stunden (im Mittel 22 bis 36 Stunden). Die kontinuierliche Resorption von Buprenorphin aus dem Hautdepot führt zu einer langsameren Elimination als nach intravenöser Gabe.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Standarduntersuchungen zur Toxikologie ergaben keine Hinweise auf ein besonderes Gefahrenpotenzial für den Menschen. In Untersuchungen mit wiederholter Gabe von Buprenorphin bei Ratten wurde eine reduzierte Körpergewichtszunahme beobachtet.
Studien zur Fertilität und allgemeinen Reproduktionsfähigkeit an Ratten zeigten keine nachteiligen Effekte. Untersuchungen an Ratten und Kaninchen haben Hinweise auf Fetotoxizität und einen erhöhten Postimplantationsverlust ergeben.
Studien an Ratten haben ein vermindertes intrauterines Wachstum, Entwicklungsverzögerungen einiger neurologischer Funktionen und eine hohe peri- und postnatale Sterblichkeit der Neugeborenen nach Behandlung der Muttertiere während der Trächtigkeit beziehungsweise der Laktation ergeben. Es liegen Hinweise vor, dass Geburtsschwierigkeiten und eine reduzierte Milchproduktion zu diesen Effekten beigetragen haben. Anzeichen für Embryotoxizität, einschließlich Teratogenität, gab es weder bei Ratten noch bei Kaninchen.
Untersuchungen in vitro und in vivo zum mutagenen Potenzial von Buprenorphin zeigten keine klinisch relevanten Effekte.
Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen ergaben keine für den Menschen relevanten Hinweise auf

ein karzinogenes Potenzial.
Die vorhandenen toxikologischen Daten wiesen nicht auf ein allergisierendes Potenzial der Hilfsstoffe der transdermalen Pflaster hin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Klebeschicht (Matrix) (enthält Buprenorphin):
Povidon K90,
Lävulinsäure,
Oleyloleat,
Poly[acrylsäure-co-butylacrylat-co-(2-ethylhexyl)acrylat-co-vinylacetat] (5:15:75:5).
Klebeschicht (Matrix) (ohne Buprenorphin):
Poly[(2-ethylhexyl)acrylat-co-glycidylmethacrylat-co-(2-hydroxyethyl)acrylat-co- vinylacetat] (68:0,15:5:27).
Trennfolie zwischen den beiden Klebeschichten mit und ohne Buprenorphin:
Polyethylenterephthalat-Film
Abdeckfolie (rückseitig):
Polyester
Schutzfolie (vorderseitig über der Buprenorphin-haltigen Klebematrix):
Polyethylenterephthalat-Film, silikonisiert
Drucktinte, blau

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jeder kindergesicherte versiegelte Beutel besteht aus Verbundmaterial aus Papier-/PET-/PE-/Aluminium-/Surlyn-Schichten. Ein Beutel enthält ein transdermales Pflaster.
Die Packungen enthalten 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 18, 20 und 24 einzeln in einem Beutel versiegelte transdermale Pflaster.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Verwendete Pflaster sind, mit der Klebefläche nach innen, in der Mitte gefaltet, in den Originalbeutel zu legen und sicher zu entsorgen, oder, wenn möglich, in die Apotheke zurückzubringen. Verwendete oder nicht verwendete transdermale Pflaster sind grundsätzlich entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen oder in der Apotheke abzugeben.

7. Inhaber der Zulassung

STADA Arzneimittel GmbH,
1190 Wien

8. Zulassungsnummer

136738

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

19. Jänner 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Suchtgift, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig