Astec 70 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Ein transdermales Pflaster enthält 40 mg Buprenorphin.
Wirkstoffhaltige Fläche: 50 cm^2
Nominale Abgaberate: 70 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde
Sonstige Bestandteil: 32 mg Sojaöl
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Transdermales Pflaster.
Hautfarbenes rechteckiges Pflaster, mit vier abgerundeten Ecken, mit der Aufschrift Buprenorphin 35 µg/h.
Hautfarbenes rechteckiges Pflaster, mit vier abgerundeten Ecken, mit der Aufschrift Buprenorphin 52,5 µg/h.
Hautfarbenes rechteckiges Pflaster, mit vier abgerundeten Ecken, mit der Aufschrift Buprenorphin 70 µg/h.
Jedes Pflaster ist einzeln in einem Beutel eingeschweißt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Mäßig starke bis starke Tumorschmerzen und starke Schmerzen bei ungenügender Wirksamkeit nicht-opioider Schmerzmittel.
Astec ist für die Behandlung von akuten Schmerzen nicht geeignet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Patienten über 18 Jahre
Die Dosierung von Astec soll grundsätzlich der Situation des einzelnen Patienten (Schmerzstärke, Leidensdruck, individuelle Reaktion) angepasst werden. Es ist jeweils die niedrigste ausreichend schmerzlindernde Dosierung anzustreben. Für eine entsprechend adaptive Behandlung stehen drei Stärken des transdermalen Pflasters zur Verfügung: Astec 35 Mikrogramm/h, Astec 52,5 Mikrogramm/h und Astec 70 Mikrogramm/h.
Wahl der Anfangsdosis:
Bei Patienten ohne vorherige Anwendung von Analgetika soll die Behandlung mit der niedrigsten Stärke des transdermalen Pflasters (Astec 35 Mikrogramm/h) begonnen werden.
Patienten die bereits mit einem Analgetikum der WHO-Stufe I (Nicht-Opioid) oder der WHO-Stufe II (schwach wirksames Opioid) behandelt wurden, sollen ebenfalls mit Astec 35 Mikrogramm/h beginnen. Gemäß den Empfehlungen der WHO kann abhängig von der medizinischen Gesamtsituation des Patienten die Einnahme eines Nicht-Opioid-Analgetikums beibehalten werden.
Bei Umstellung von einem Analgetikum der WHO-Stufe III (stark wirksames Opioid) auf Astec empfiehlt es sich zur Minimierung eines Schmerzrückfalls, bei der Wahl der initialen Stärke des transdermalen Pflasters die Vorbehandlung nach Art des Wirkstoffs, Art der Anwendung und der durchschnittlichen Tagesdosierung zu berücksichtigen.
Allgemein ist es empfehlenswert die Dosis individuell zu titrieren, indem mit der kleinsten Pflasterstärke (Astec 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 nächst größeren Pflasterstärke beginnen können (s. auch Abschnitt 5.1).
Um die individuelle Dosisfindung innerhalb einer angemessenen Zeit zu ermöglichen, sollten während der Dosistitration geeignete, schnell freisetzende Analgetika zur Verfügung gestellt werden.
Die erforderliche Dosisstärke von Astec 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 Astec transdermalen Pflasters langsam ansteigen, ist ein rascher Wirkungseintritt unwahrscheinlich. Eine erste Bewertung der schmerzlindernden Wirkung sollte aus diesem Grund erst nach den ersten 24 Stunden erfolgen.
Die analgetische Vormedikation (mit Ausnahme von transdermalen Opioiden) sollte nach Umstellung auf Astec über die ersten 12 Stunden in unveränderter Dosierung gegeben werden und bei Bedarf eine geeignete Zusatzmedikation in den folgenden 12 Stunden.
Dosistitrierung und Erhaltungstherapie
Astec sollte spätestens nach 72 Stunden (3 Tagen) ersetzt werden. Die Dosistitrierung sollte individuell durchgeführt werden, bis die analgetische Wirkung erreicht ist. Ist die Analgesie am Ende des ersten Applikationszeitraums unzureichend, kann die Dosis erhöht werden, entweder indem mehr als ein

transdermales Pflaster der gleichen Stärke appliziert wird oder indem zur nächst höheren Pflasterstärke übergegangen wird. Unabhängig von der Pflasterstärke sollten gleichzeitig nicht mehr als zwei transdermale Pflaster angewendet werden.
Vor Applikation der nächst höheren Pflasterstärke von Astec sollte die Gesamtmenge an Opioiden, die gegebenenfalls. zusätzlich zu dem bisherigen transdermalen Pflaster verabreicht wurde, bedacht werden. D. h. 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 Durchbruchschmerzen), können alle 24 Stunden zum Beispiel ein- bis zweimal 0,2 mg Buprenorphin sublingual zusätzlich zu dem transdermalen Pflaster einnehmen.
Bei regelmäßiger Notwendigkeit von zusätzlich 0,4 mg bis 0,6 mg Buprenorphin Sublingual sollte die nächsthöhere Pflasterstärke eingesetzt werden.

Patienten unter 18 Jahre

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

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Änderung der Dosierung von Astec 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 sollten solche Patienten bei Behandlung mit Astec sorgfältig überwacht werden.

Art der Anwendung

Astec soll 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 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 des transdermalen Pflasters ausgewählte Hautstelle sollen keine Dermatika aufgetragen werden, die das Kleben von Astec beeinträchtigen könnten.
Die Haut muss vor der Applikation vollkommen trocken sein. Astec soll unmittelbar nach dem Herausnehmen aus dem Beutel appliziert werden. Nach Entfernung der vorderseitigen Abdeckfolie wird das transdermale Pflaster mit der flachen Hand ca. 30 Sekunden fest auf die gewählte Hautstelle gepresst. Das transdermale Pflaster wird durch Baden, Duschen oder Schwimmen nicht beeinträchtigt. Es darf jedoch keiner starken Hitze ausgesetzt werden (z.B. Sauna, Infrarotbestrahlung).
Astec soll kontinuierlich bis zu 3 Tage getragen werden. Nachdem das vorangegangene transdermale Pflaster entfernt wurde, ist ein neues Astec Pflaster an einer anderen Stelle anzubringen. Bevor auf dieselbe Hautstelle wieder ein neues transdermales Pflaster appliziert wird, sollte mindestens 1 Woche vergangen sein.

Dauer der Anwendung

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

Absetzen von Astec

Nach Entfernen von Astec 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 Astec ein anderes Opioid angewendet werden soll. Allgemein gilt, dass ein nachfolgendes Opioid nicht innerhalb der nächsten 24 Stunden nach Absetzen von Astec angewendet werden darf. Derzeit liegen nur sehr wenige Informationen über die Initialdosis eines anderen Opioids nach Absetzen von Astec vor

4.3 Gegenanzeigen

Astec darf nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Buprenorphin, Soja, Erdnuss oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile .
- bei opioidabhängigen Patienten und zur Behandlung bei Drogensubstitution
- bei Krankheitszuständen, bei denen eine schwergradige Störung des Atemzentrums und der Atemfunktion vorliegt oder sich entwickeln kann

– bei Patienten, die MAO-Hemmer erhalten oder innerhalb der letzten 2 Wochen erhalten haben (siehe Abschnitt 4.5)
– bei Patienten mit Myasthenia gravis
– bei Patienten mit Delirium tremens
– in der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Astec darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit akuter Alkoholintoxikation, zerebralen Anfallsleiden, Kopfverletzung, bei Schock, bei Bewusstseinsstörungen unbekannter Genese und bei Zuständen mit erhöhtem Hirndruck ohne Möglichkeit der Beatmung.
Buprenorphin verursacht gelegentlich eine Atemdepression. Bei Patienten mit eingeschränkter Atemfunktion bzw. unter gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die auch eine Atemdepression auslösen können, soll Astec nur mit Vorsicht angewendet werden.
Buprenorphin hat ein wesentlich niedrigeres Abhängigkeitspotential als reine Opioid-Agonisten. In Studien mit Astec an gesunden Probanden und Patienten wurden keine Entzugserscheinungen beobachtet. Nach einer Langzeitanwendung von Astec können jedoch Entzugssymptome, die einem Opiatentzug ähnlich sind, nicht völlig ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.8). Diese Symptomatik umfasst: Erregung, Angst, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinesie, Zittern und gastro-intestinale 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 sollten solche Patienten bei Behandlung mit Astec einer sorgfältigen Kontrolle unterliegen.

Patienten mit Fieber / äußere Wärmeeinwirkung

Fieber und äußere Wärmeeinwirkung können zu einer erhöhten Hautpermeabilität führen. Bei Anwendung von Astec können in solchen Situationen theoretisch die Buprenorphin-Konzentrationen im Serum erhöht sein. Bei Patienten mit Fieber bzw. anderweitig verursachter erhöhter Hauttemperatur sollte deshalb bei Behandlung mit Astec auf evtl. verstärkte Opioidreaktionen geachtet werden.

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 Astec nicht auszuschließen (siehe Abschnitt 4.3).
Bei gemeinsamer Anwendung von Astec 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 CYP 3A4 Inhibitoren oder Induktoren kann die Wirksamkeit von Astec gesteigert (Inhibitoren) oder gemindert (Induktoren) sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

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

Astec hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.
Astec kann auch bei bestimmungsgemäßen Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies trifft insbesondere zu Behandlungsbeginn, bei jeder Dosierungsänderung

sowie im Zusammenwirken mit anderen zentral wirksamen Mitteln, einschließlich Alkohol, Beruhigungsmitteln, Sedativa und Hypnotika, zu.
Betroffene Patienten (z. B. Schwindelgefühl, Müdigkeit, verschwommenes Sehen oder Doppelt- Sehen) sollten während der Anwendung und bis zu 24 Stunden nach der Entfernung des transdermalen Pflasters kein Fahrzeug fahren oder Maschinen bedienen.
Patienten, die stabil auf eine bestimmte Dosis eingestellt sind, sind diesbezüglich nicht eingeschränkt, wenn die oben genannten Symptome nicht auftreten.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach der Anwendung von Buprenorphin-Pflastern in klinischen Studien und im Rahmen der Überwachung 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)

a) Die am häufigsten berichteten systemischen Nebenwirkungen waren Übelkeit und Erbrechen.
b) Von lokalen Nebenwirkungen wurden am häufigsten Erytheme und Juckreiz gemeldet.

Erkrankungen des Immunsystems
Sehr selten: schwere allergische Reaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Selten: Appetitverlust

Psychiatrische Erkrankungen
Gelegentlich: Verwirrtheit, Schlafstörungen, Unruhe
Selten: Psychotomimetische Effekte (z. B. Halluzinationen, Angstzustände, Alpträume), Libidoverminderung
Sehr selten: Abhängigkeit, Stimmungsschwankungen

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen
Gelegentlich: Sedierung, Somnolenz
Selten: Konzentrationsstörungen, Sprachstörung, Taubheitsgefühl, Gleichgewichtsstörungen, Parästhesien (z. B. Hautprickeln und brennende Hautirritationen)
Sehr selten: Faszikuläre Muskelzuckungen, Geschmacksstörungen

Augenerkrankungen
Selten: Sehstörungen, verschwommenes Sehen, Lidödeme
Sehr selten: Miosis

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Sehr selten: Ohrenschmerzen

Herz- und Gefäßerkrankungen
Gelegentlich: Kreislaufstörungen (wie Hypotonie oder in seltenen Fällen Kreislaufkollaps)
Selten: Hitzewallung

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Häufig: Dyspnoe
Selten: Atemdepression
Sehr selten: Hyperventilation, Schluckauf

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Sehr häufig: Übelkeit
Häufig: Erbrechen, Verstopfung
Gelegentlich: Mundtrockenheit
Selten: Sodbrennen
Sehr selten: Brechreiz

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Sehr häufig: Erytheme, Juckreiz
Häufig: Exantheme, Schwitzen
Gelegentlich: (Rash) Ausschlag
Selten: Urtikaria
Sehr selten: Pusteln, Bläschen

Erkrankungen der Nieren- und Harnwege
Gelegentlich: Harnverhaltung, Miktionsstörungen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Erektionsschwäche
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufig: Ödeme, Müdigkeit
Gelegentlich: Abgeschlagenheit
Selten: Entzugserscheinungen*, Reaktionen am Verabreichungsort
Sehr selten: Thoraxschmerz
* siehe Abschnitt c)
c) In einigen Fällen traten verzögert allergische Reaktionen mit deutlichen Entzündungszeichen auf. In diesen Fällen sollte die Behandlung mit Astec beendet werden.

Buprenorphin hat ein geringes Abhängigkeitsrisiko. Nach Absetzen von Astec 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 Astec können Entzugssymptome wie bei Opiatentzug jedoch nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Zur Symptomatik gehören Unruhe, Angst, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinesie, Zittern und Magen-Darmstörungen.
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 von Astec 70 Mikrogramm/h transdermales Pflaster ist um das 6-fache niedriger als nach intravenöser Applikation der therapeutischen Dosis von 0,3 mg Buprenorphin.
Symptome
Grundsätzlich treten nach einer Buprenorphin-Überdosis ähnliche Symptome auf, wie sie auch bei anderen zentralwirksamen Analgetika (Opioide) zu erwarten sind. 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 aufrecht zu erhalten. 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) zu Beginn von 1-2 mg. Nach Erreichen eines adäquaten antagonistischen Effekts wird die Anwendung einer Infusion empfohlen, um die Plasmalevel von Naloxon aufrecht zu erhalten). 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 Wirksamkeit von Buprenorphin in verschiedenen Darreichungsformen und in unterschiedlichen klinischen Bedingungen wurde in der Literatur wie folgt beschrieben:

- 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 Abhängigkeitspotential 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. 2/3 des Wirkstoffs werden unverändert mit den Fäzes ausgeschieden und 1/3 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-Hirnschranke als auch die Plazentaschranke passiert. Nach parenteraler Gabe waren die Konzentrationen im Gehirn (nur unverändertes Buprenorphin vorhanden) 2-3-fach höher als nach oraler Gabe.
Nach intramuskulärer bzw. oraler Verabreichung kumulierte Buprenorphin offenbar im Gastrointestinallumen des Fötus – vermutlich aufgrund der biliären Ausscheidung, da der enterohepatische Kreislauf nicht entwickelt ist.

b) Eigenschaften von Buprenorphin-Pflastern bei gesunden Probanden

Nach Applikation von Astec wird Buprenorphin über die Haut aufgenommen. Die kontinuierliche Abgabe von Buprenorphin in den Kreislauf erfolgt durch kontrollierte Freisetzung aus dem anhaftenden Polymer-Matrixsystem.
Nach der ersten Applikation von Buprenorphin-Pflastern steigt die Buprenorphin-Konzentration im Plasma langsam an und erreicht die minimal-effektive Konzentration von 100 pg/ml nach 4 bis 12 Stunden. In Studien an gesunden Probanden mit dem 35 Mikrogramm/h Buprenorphin-Pflaster wurde eine durchschnittliche C_{max} von 273 pg/ml und eine durchschnittliche t_{max} von 34 Stunden ermittelt; bei Studien mit dem 70 Mikrogramm/h Buprenorphin-Pflaster wurde eine durchschnittliche maximale Konzentration C_{max} von 425 pg/ml und eine durchschnittliche t_{max} von 29 h ermittelt. In einer Freiwilligenstudie wurden 35 Mikrogramm/h Buprenorphin-Pflaster und 70 Mikrogramm/h Buprenorphin-Pflaster im Cross-Over-Design untersucht. Diese Studie zeigte Dosisproportionalität der beiden Wirkstärken.
Nach Entfernen von Buprenorphin-Pflastern fielen die Buprenorphin-Konzentrationen im Plasma kontinuierlich ab mit einer Halbwertszeit von etwa 25 h (im Mittel 24-27 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 Gefahrenpotential für den Menschen. In Studien mit wiederholter Gabe von Buprenorphin bei Ratten wurde eine reduzierte Körpergewichtszunahme beobachtet.
Studien zur Fertilität und allgemeinen Reproduktionsfähigkeit an Ratten zeigten keine nachteiligen Effekte. Untersuchungen an Ratten und Kaninchen haben Hinweise auf Fetotoxizität und einen erhöhten Postimplantationsverlust ergeben.
Studien an Ratten haben ein vermindertes intrauterines Wachstum, Entwicklungsverzögerungen einiger neurologischer Funktionen und eine hohe peri-postnatale Sterblichkeit der Neugeborenen nach Behandlung der Muttertiere während der Trächtigkeit bzw. der Laktation ergeben.
Es liegen Hinweise vor, dass Geburtsschwierigkeiten und eine reduzierte Milchproduktion zu diesen Effekten beigetragen haben. Anzeichen für Embryotoxizität einschließlich Teratogenität gab es weder bei Ratten noch bei Kaninchen.
Untersuchungen in-vitro und in-vivo zum mutagenen Potenzial von Buprenorphin zeigten keine klinisch relevanten Effekte.
Langzeituntersuchungen an Ratte und Maus ergaben keine für den Menschen relevanten Hinweise auf ein karzinogenes Potenzial.
Die vorhandenen toxikologischen Daten wiesen nicht auf ein allergisierendes Potenzial der Hilfsstoffe der transdermalen Pflaster hin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Adhäsive Matrix mit Wirkstoff:
Styren-Butadien-Styren (SBS) und Styren-Butadien Blockcopolymer, Kolophonium Harz, Antioxidans (2,4-Bis(1,1-Dimethylethyl)phenyl phosphit (3:1); Tris(2,4-Di-Tert-Butylphenyl)phosphate), Aloe Vera Blätterextrakt Öl (enthält auch raffiniertes Sojaöl und all-rac-α-Tocopherolacetat (Ph.Eur.))
Trägerschicht: Pigmentiertes Polyethylen, thermoplastisches Harz und aluminiumbedampftes überzogenes Polyester, blaue Beschriftungstinte
Abziehfolie mit Abziehhilfe: Polyesterfilm, einseitig silikonisiert (wird vor dem Aufkleben abgezogen)

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
18 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Nicht über 25º C lagern.
Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Jedes transdermale Pflaster ist mit einer losen silikonisierten PETP Folie bedeckt und einzeln in einem Siegelbeutel verpackt. Der Beutel besteht aus PETP, Aluminiumfolie und Polyethylen.
Die Packungen enthalten 4, 5, 8, 10, 16 oder 24 (6x4) einzeln versiegelte transdermale Pflaster.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung
Gebro Pharma GmbH 6391 Fieberbrunn Österreich

8. Zulassungsnummer
1–29771

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
28. Oktober 2010 / 18.Februar 2014

10. Stand der Information
Dezember 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:
Suchtgift, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig.