Transtec® 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 (über einen Zeitraum von 96 Stunden).
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Transdermales Pflaster
Hautfarbenes, an den Ecken abgerundetes transdermales Pflaster mit der Aufschrift:
Transtec 35 µg/h, buprenorphinum 20 mg
Transtec 52,5 µg/h, buprenorphinum 30 mg
Transtec 70 µg/h, buprenorphinum 40 mg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Mäßig starke bis starke Tumorschmerzen sowie starke Schmerzen bei ungenügender Wirksamkeit nichopioider Analgetika.
Transtec ist für die Behandlung akuter Schmerzen nicht geeignet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Patienten über 18 Jahre:

Die Dosierung von Transtec 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: Transtec 35 Mikrogramm/h, Transtec 52,5 Mikrogramm/h und Transtec 70 Mikrogramm/h.

Wahl der Anfangsdosis: Bei Patienten ohne vorherige Anwendung von Analgetika soll die Behandlung mit der niedrigsten transdermalen Pflasterstärke (Transtec 35 Mikrogramm/h) begonnen werden. Bei Vorbehandlung mit einem Analgetikum der WHO-Stufe I (Nicht-Opioid) oder einem Stufe II Analgetikum (schwaches Opioid) soll ebenfalls zu Beginn Transtec 35 Mikrogramm/h gewählt werden. 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 Stufe III Analgetikum (starkes Opioid) auf Transtec empfiehlt es sich zur Minimierung einer Versorgungslücke bei der Wahl der initialen transdermalen Pflasterstärke die Vorbehandlung nach Art des Wirkstoffs, Art der Verabreichung und der durchschnittlichen Tagesdosierung zu berücksichtigen. Im Allgemeinen ist es ratsam, die Dosis individuell zu titrieren, beginnend mit der niedrigsten Pflasterstärke (Transtec 35 Mikrogramm/h). Die klinische Erfahrung zeigte, dass Patienten, die mit höheren Tagesdosen von starken Opioiden (im Ausmaß von etwa 120 mg Morphin per os) vorbehandelt waren, die Therapie mit der nächst höheren Pflasterstärke beginnen können (siehe auch Abschnitt 5.1).

Um eine individuelle Dosisanpassung in einer adaequaten Zeit durchführen zu können, sollten ausreichend ergänzende schnell freisetzende Analgetika während der Dosistritration zur Verfügung stehen. Die erforderliche Dosisstärke von Transtec 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 Transtec 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 vorherige Schmerzmedikation (mit Ausnahme der transdermalen Opioide) sollte während der ersten 12 Stunden nach Wechsel auf Transtec beibehalten und eine ausreichende Bedarfsmedikation für Schmerzspitzen in den nächsten 12 Stunden bereitgestellt werden.

Dosistitrierung und Erhaltungstherapie:

Transtec sollte spätestens alle 96 Stunden (4 Tage) ersetzt werden. Zur Vereinfachung der Anwendung kann der Pflasterwechsel zweimal in der Woche an festen Zeitpunkten, z.B. jeden Montag Morgen und jeden Donnerstag Abend, durchgeführt 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 Transtec sollte die Gesamtmenge an Opioiden, die ggf. zusätzlich zu dem bisherigen transdermalen Pflaster verabreicht wurde, bedacht werden. D.h. die Gesamtmenge an benötigten Opioiden muss bedacht und die Dosierung entsprechend angepasst werden. Patienten, die einer zusätzlichen Analgetikagabe in der Erhaltungsphase bedürfen (z.B. bei Schmerzspitzen)

können alle 24 Stunden 1-2 Sublingualtabletten mit jeweils 0,2 mg Buprenorphin zusätzlich zu dem Pflaster einnehmen. Bei regelmäßiger Notwendigkeit von zusätzlich 0,4 mg bis 0,6 mg Buprenorphin sublingual sollte die nächst höhere Pflasterstärke eingesetzt werden.

Kinder und Jugendliche

Da Transtec 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 Transtec 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 Transtec einer sorgfältigen Kontrolle unterliegen.

Art der Anwendung

Transtec 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 auftragen werden, die das Kleben von Transtec beeinträchtigen könnten.

Die Haut muss vor der Applikation vollkommen trocken sein. Transtec soll unmittelbar nach Entfernung des Siegelbeutels appliziert werden. Nach Entfernung der vorderseitigen Abdeckfolie wird das transdermale Pflaster mit der flachen Hand 30 Sekunden fest auf die gewählte Hautstelle gepresst. Das transdermale Pflaster wird durch Baden, Duschen oder Schwimmen nicht beschädigt. Es darf jedoch keiner starken Hitze ausgesetzt werden (z.B. Sauna, Infrarotbestrahlung, elektrische Heizdecken, Wärmeflaschen).

Transtec soll kontinuierlich bis zu 4 Tage getragen werden. Nachdem das vorangegangene Pflaster entfernt wurde, ist ein neues Transtec Pflaster an einer anderen Stelle anzubringen. Bevor auf dieselbe Hautstelle wieder ein neues transdermales Pflaster appliziert wird, sollte mindestens eine Woche vergangen sein.

Dauer der Anwendung

Transtec soll unter keinen Umständen länger als therapeutisch unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine längerdauernde Schmerzbehandlung mit Transtec erforderlich erscheint, sollte sorgfältig und regelmäßig überprüft werden (gegebenenfalls durch Einlegen von Anwendungspausen), ob und inwieweit ein medizinisches Erfordernis weiter besteht.

Absetzen von Transtec

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

4.3 Gegenanzeigen

Transtec darf nicht angewendet werden:

- bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei opioidabhängigen Patienten und zur 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

Transtec darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit akuter Alkoholintoxikation, zerebralen Anfallsleiden, Kopfverletzung, bei Schock, bei Bewusstseinsstörungen unbekannter Genese, 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 Transtec nur mit Vorsicht angewendet werden.

Buprenorphin hat ein wesentlich niedrigeres Abhängigkeitspotenzial als reine Opioid-Agonisten. In Studien mit Transtec an gesunden Probanden und Patienten wurden keine Entzugsreaktionen beobachtet. Nach ei-

ner Langzeitanwendung von Transtec können Entzugssymptome, die einem Opiatentzug ähnlich sind, nicht völlig ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.8). Diese Symptomatik umfasst: Agitation, Angst, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinesie, Zittern und gastrointestinale Beschwerden.
Bei Patienten, die Opioide missbräuchlich anwenden, kann 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 Transtec einer sorgfältigen Kontrolle unterliegen.
Die Anwendung des Arzneimittels Transtec kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Kinder und Jugendliche

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

Patienten mit Fieber/äußerer Wärmeanwendung

Fieber und äußere Wärmeanwendung können möglicherweise zu einer erhöhten Hautpermeabilität führen. Bei Anwendung von Transtec 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 Transtec auf evtl. verstärkte Opioidreaktionen geachtet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Gabe von MAO-Hemmer 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-Hemmer sind bei Transtec nicht auszuschließen (siehe Abschnitt 4.3).
Bei gemeinsamer Anwendung von Transtec 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 Alkohol.
Bei gemeinsamer Anwendung mit CYP 3A4 Inhibitoren oder Induktoren, kann die Wirksamkeit von Transtec verstärkt (Inhibitoren) oder abgeschwächt (Induktoren) werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Transtec 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 Atemdepression bei Neugeborenen induzieren. Die chronische Anwendung von Buprenorphin während der letzten drei Schwangerschaftsmonate kann bei Neugeborenen ein Entzugssyndrom hervorrufen.
Daher ist die Anwendung von Transtec während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Stillzeit

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

Fertiliät

Eine Wirkung von Buprenorphin auf die Fertilität von Tieren ist nicht bekannt (siehe Anschnitt 5.3)

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

Transtec wirkt sich erheblich auf die Fähigkeit des Patienten aus, Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen. Transtec 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 aus zuvor genannten Gründen Anzeichen für ein beeinträchtigtes Reaktionsvermögen, wie z.B. Schwindel, Müdigkeit, verschwommenes Sehen oder Doppelt-Sehen, zeigen, sollten während und bis zu 24 Stunden nach Entfernen des transdermalen Pflasters weder Auto fahren noch Maschinen bedienen.
Treten die oben erwähnten Symptome nicht auf, so ist es Patienten, deren Dosierung individuell und stabil eingestellt ist, durchaus erlaubt, Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach der Anwendung von Transtec bei klinischen Studien und im Rahmen der Produktüberwachung berichtet.
Häufigkeiten werden folgendermaßen angegeben:
Sehr häufig (≥1/10),
Häufig (≥1/100, <1/10),

Gelegentlich (≥/1.000, <1/100),
Selten (≥/10.000, <1/1.000),
Sehr selten (≤1/10.000),
nicht bekannt (Häufigkeit 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

Erkrankungen des Immunsystems
Sehr selten: Schwere allergische Reaktionen (siehe Abschnitt c)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Selten: Appetitverlust

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

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen
Gelegentlich: Sedierung, Somnolenz
Selten: Konzentrationsstörungen, Sprechstörung, Taubheitsgefühl, Gleichgewichtsstörungen, Parästhesien (z.B. Hautprickeln und brennende Hautempfindungen)
Sehr selten: Muskelzucken, Geschmacksstörungen

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

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Sehr selten: Ohrschmerz

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

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: 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 (siehe Abschnitt c), Reaktionen am Verabreichungsort
Sehr selten: Schmerzen im Brustkorb

c) In einigen Fällen traten verzögert allergische Reaktionen mit deutlichen Entzündungszeichen auf. In diesen Fällen soll die Behandlung mit Transtec beendet werden.

Buprenorphin hat ein geringes Abhängigkeitsrisiko. Nach Absetzen von Transtec 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 Transtec können Entzugssymptome wie bei Opiatentzug jedoch nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Zur Symptomatik gehören Agitation, 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 ermög-

licht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem (Adresse siehe unten*) 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 Transtec 70 Mikrogramm/h-transdermales Pflaster ist um ca. das 6-fache niedriger als nach i.v.-Applikation der therapeutischen Dosis von 0,3 mg Buprenorphin.

Symptome

Grundsätzlich treten nach einer Überdosis Buprenorphin 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. Der Einfluss von Naloxon auf den Effekt der Atemdepression durch Buprenorphin ist limitiert. Hohe Dosen müssen als wiederholte Moulagen oder Infusionen verabreicht werden (z.B. zu Beginn Gabe einer Moulage von 1 – 2 mg intravenös. Nach Erreichen eines adäquaten antagonistischen Effekts ist die Anwendung einer Infusion nötig, um den Naloxon Plasmalevel aufrecht zu halten). 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 starkes Opioid mit agonistischer Aktivität am mu-Opioidrezeptor und antagonistischer Aktivität am kappa-Opioidrezeptor. Buprenorphin scheint die allgemeine Charakteristik von Morphin zu besitzen, hat aber eine eigene spezifische Pharmakologie und klinische Eigenschaften.
Zusätzlich haben etliche Faktoren wie Indikation und klinisches Bild, Art des Applikationsweges und die intraindividuelle Variabilität einen Einfluß auf die Analgesie und müssen beim Vergleich von Analgetika berücksichtigt werden.
In der täglichen Routine werden Opioide nach ihrer relativen Potenz eingeordnet, obwohl dies als eine Vereinfachung betrachtet werden muss.
Die relative Potenz von Buprenorphin wurde in der Literatur in verschiedenen Darreichungsformen und unterschiedlichen klinischen Bedingungen 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, Tumorschmerz, chronischer Schmerz)
Morphin p.o.: BUP TTS wie 1:75 – 115 (Mehrfachdosis, chronischer Schmerz)
Abkürzungen:
p.o. = oral; i.m. = intramuskulär; s.l. = sublingual; TTS = transdermal; BUP = Buprenorphin
Die Nebenwirkungen sind mit 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. 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 Foetus – vermutlich aufgrund der biliären Ausscheidung, da der enterohepatische Kreislauf nicht entwickelt ist.

b) Eigenschaften von Transtec bei gesunden Probanden

Nach Applikation von Transtec 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 Transtec steigt die Buprenorphin-Konzentration im Plasma langsam an und erreicht die minimal-effektive Konzentration von 100 pg/ml nach 12 bis 24 Stunden. In Studien an Probanden mit dem 35 Mikrogramm/h Buprenorphin-Pflaster wurde eine durchschnittliche maximale Konzentration C_{max} von 200 – 300 pg/ml und eine durchschnittliche t_{max} von 60 – 80 h ermittelt. In einer weiteren Studie wurden Transtec 35 Mikrogramm/h und Transtec 70 Mikrogramm/h im Cross-Over Design untersucht. Diese Studie zeigte die Dosisproportionalität der beiden Wirkstärken.
Nach Entfernen von Transtec fielen die Buprenorphin-Konzentrationen im Plasma kontinuierlich ab mit einer Halbwertszeit von etwa 30 h (im Mittel 22 – 36 Stunden). Die kontinuierliche Absorption 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 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 sonstigen Bestandteile der transdermalen Pflaster hin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Adhäsive Matrix (Buprenorphin enthaltend):
[(Z)-Octadec-9-en-1-yl]oleat,
Povidon K90,
4-Oxopentansäure,
Poly [acrylsäure-co-butylacrylat-co-(2-ethylhexyl)acrylat-co-vinylacetat] (5:15:75:5), vernetzt
Adhäsive Matrix (ohne Buprenorphin):
Poly[acrylsäure-co-butylacrylat-co-(2-ethylhexyl)acrylat-co-vinylacetat] (5:15: 75:5), nicht vernetzt
Trennfolie zwischen den beiden adhäsiven Matrices mit/ohne Buprenorphin:
Poly(ethylenterephthalat)-Folie
Abdeckgewebe (rückseitig):
Poly(ethylenterephthalat)-Gewebe
Abdeckfolie (vorderseitig/die adhäsive Buprenorphin enthaltende Matrix abdeckend*):*
Poly(ethylenterephthalat)-Folie, silikonisiert, einseitig mit Aluminium beschichtet.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Art des Behältnisses:
Ober- und Unterschicht des Siegelbeutels bestehen aus dem gleichen heißsiegelfähigen Laminat, bestehend aus (von außen nach innen) Papier, LDPE, Aluminium und Poly(acrylsäure-co-ethylen) (= Surlyn).
Packungsgrößen:
Packungen mit 3, 4, 5, 6, 8, 10, 11, 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

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

Grünenthal Ges.m.b.H.
Campus 21, Liebermannstraße A01/501
A 2345 Brunn a. G.

8. Zulassungsnummer

1–24398

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

11. März 2002 / 24. Juli 2006.

10. Stand der Information

Juli 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Suchtgift, Abgabe auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig.