

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Buprenorphin Libra-Pharm® 7 Tage 5 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
Buprenorphin Libra-Pharm® 7 Tage 10 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
Buprenorphin Libra-Pharm® 7 Tage 20 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage 5 Mikrogramm/Stunde

1 transdermales Pflaster enthält 5 mg Buprenorphin auf einer Fläche von 6,25 cm² und setzt nominal 5 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde über einen Zeitraum von 7 Tagen frei.

Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage 10 Mikrogramm/Stunde

1 transdermales Pflaster enthält 10 mg Buprenorphin auf einer Fläche von 12,5 cm² und setzt nominal 10 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde über einen Zeitraum von 7 Tagen frei.

Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage 20 Mikrogramm/Stunde

1 transdermales Pflaster enthält 20 mg Buprenorphin auf einer Fläche von 25 cm² und setzt nominal 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

Beiges, an den Ecken abgerundetes Pflaster.

Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage 5 Mikrogramm/Stunde

Quadratisches Pflaster mit der Aufschrift Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage 5 µg/h

Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage 10 Mikrogramm/Stunde

Rechteckiges Pflaster mit der Aufschrift Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage 10 µg/h

Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage 20 Mikrogramm/Stunde

Quadratisches Pflaster mit der Aufschrift Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage 20 µg/h

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

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

Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage ist nicht zur Behandlung akuter Schmerzen geeignet.

Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage sollte jeden 7. Tag appliziert werden.

Patienten ab 18 Jahren

Als Initialdosis sollte als niedrigste Dosis Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage (Buprenorphin Libra-Pharm 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 Libra-Pharm 7 Tage, sind nach Bedarf gegebenenfalls zusätzlich schnell wirksamere Analgetika erforderlich (siehe Abschnitt 4.5), bis unter Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage eine analgetische Wirkung erreicht ist.

Die Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage – Dosis kann entsprechend der Symptomatik nach 3 Tagen erhöht werden, wenn die Maximalwirkung der jeweiligen Wirkstärke erreicht ist. Weitere Dosissteigerungen können dann je nach Notwendigkeit einer zusätzlichen 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 und die maximale Gesamtdosis von 40 Mikrogramm/Stunde Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage nicht zu überschreiten. 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.

Umstellung von Opioiden

Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage kann als alternative Behandlung zu anderen Opioiden angewendet werden. Bei solchen Patienten sollte die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis (Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage 5 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster) eingeleitet und während der Dosistitration je nach Bedarf zusätzlich ein kurz wirksames Analgetikum (siehe Abschnitt 4.5) angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Änderung der Dosierung von Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage erforderlich.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine spezielle Dosisanpassung von Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage erforderlich.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Buprenorphin wird in der Leber metabolisiert. Ausmaß und Dauer seiner Wirkung kann bei Patienten mit eingeschränkter Le-

berfunktion verändert sein. Deshalb sollten Patienten mit Leberinsuffizienz bei der Behandlung mit Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage sorgfältig beobachtet werden.

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

Art der Anwendung

Anwendung

Transdermale Anwendung. Das Pflaster sollte 7 Tage lang getragen werden. Das Pflaster darf nicht geteilt oder in Teile geschnitten werden.

Applikation des Pflasters

Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage sollte auf nicht gereizte, intakte Haut an der Außenseite des Oberarms, am oberen Brustkorb, oberen Rücken oder seitlich am Brustkorb appliziert werden, nicht jedoch auf Hautpartien mit großen Narben. Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage sollte auf relativ unbehaarte oder fast unbehaarte Hautpartien aufgeklebt werden. Wenn keine entsprechenden Stellen zur Verfügung stehen, sollten die Haare an der Applikationsstelle mit der Schere entfernt jedoch nicht rasiert werden.

Wenn die Applikationsstelle gereinigt werden muss, sollte dazu nur sauberes Wasser verwendet werden. Seifen, Alkohol, Öle, Lotionen oder Scheuermittel dürfen nicht verwendet werden. Die Haut muss vor Aufkleben des Pflasters trocken sein. Buprenorphin Libra-Pharm 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 festgedrückt 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, um eine siebentägige Tragezeit zu gewährleisten.

Das Pflaster sollte kontinuierlich 7 Tage lang getragen werden.

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.

Dauer der Anwendung

Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage darf auf keinen Fall länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine Langzeit-Schmerzbehandlung mit Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage erforderlich ist, sollte sorgfältig und regelmäßig überprüft werden (gegebenenfalls durch Einlegen von Anwendungspausen), ob und in welchem Umfang eine Weiterbehandlung erforderlich ist.

Beendigung der Therapie

Nach Entfernen des Pflasters nehmen die Buprenorphin-Serumkonzentrationen lang-

sam ab, so dass der analgetische Effekt über einen gewissen Zeitraum weiter besteht. Dies ist zu berücksichtigen, wenn sich an eine Therapie mit Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage eine Therapie mit anderen Opioiden anschließen soll. Allgemein gilt, dass ein Opioid zur Folgebehandlung nicht vor Ablauf von 24 Stunden nach Entfernung 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).

Patienten mit Fieber oder äußerer Wärmeeinwirkung:

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, während des Tragens eines Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage die Applikationsstelle keinen externen Wärmequellen wie Heizkissen, elektrischen Heizdecken, Wärmelampen, Sauna, Whirlpools 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 Opioidreaktionen kommen.

4.3 Gegenanzeigen

Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage darf nicht angewendet werden

- bei Patienten, mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Buprenorphin oder gegen einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1)
- von opioidabhängigen Patienten und zur Drogensubstitution
- bei Krankheitszuständen, bei denen eine schwerwiegende Störung des Atemzentrums und der Atemfunktion vorliegt oder sich entwickeln kann
- bei Patienten, die gleichzeitig MAO-Hemmer erhalten oder diese in den vorausgegangenen 2 Wochen erhalten haben (siehe Abschnitt 4.5)
- bei Patienten, die unter Myasthenia gravis leiden
- bei Patienten, die unter Delirium tremens leiden

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage sollte bei Patienten mit akuter Alkoholintoxikation, Kopfverletzungen, Schock, Bewusstseinsstörungen unbekannter Genese, intrakraniellen Läsionen oder erhöhtem intrakraniellen Druck sowie bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz mit besonderer Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Buprenorphin kann bei Patienten mit Anfallsleiden in der Vorgeschichte die Krampfschwelle absenken.

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.

Da CYP3A4-Inhibitoren den Buprenorphinspiegel erhöhen können (siehe Abschnitt 4.5), sollte bei Patienten, die bereits mit CYP3A4-Inhibitoren behandelt werden, die Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage-Dosis sorgfältig titriert werden. Bei diesen Patienten reicht eine reduzierte Dosis unter Umständen bereits aus.

Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage wird nicht zur Schmerzbehandlung unmittelbar postoperativ oder in anderen Situationen mit geringem therapeutischen 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-Therapie begrenzte euphorisierende Wirkungen beobachtet. Dies könnte zu einem gewissen Missbrauch des Arzneimittels führen. Bei der Verordnung von Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage an Patienten mit anamnestisch bekanntem oder vermutetem Drogen- oder Alkoholmissbrauch oder einer schwerwiegenden psychiatrischen Erkrankung ist daher Vorsicht geboten.

Wie bei allen Opioiden, kann es bei chronischer Anwendung von Buprenorphin 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, Angst, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinesie, Tremor und gastrointestinale Störungen.

Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage sollte nicht in höherer Dosierung als empfohlen angewendet werden.

Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

Die Anwendung von Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage 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 im geringeren Maß (ca. 30 %) durch CYP3A4 metabolisiert. Eine gleichzeitige Behandlung mit CYP3A4 Inhibitoren könnten deshalb zu höheren Plasmaspiegeln und damit einer stärkeren Wirkung des Buprenorphins führen.

Eine Interaktions-Studie mit dem CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol zeigte keine klinisch relevante Erhöhung der durchschnittlichen maximalen Plasmakonzentration (C_{max}) oder der gesamten Verfügbarkeit (AUC) des Buprenorphins nach Behandlung mit Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage in Kombination mit Ketoconazol gegenüber der Behandlung mit Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage alleine.

Die Wechselwirkung von Buprenorphin mit CYP3A4-Enzyminduktoren wurde nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage und Enzyminduktoren (wie 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 werden kann, kann die hepatische Elimination von Buprenorphin verlangsamen.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage sollte mit Vorsicht angewendet werden mit:

Anderen ZNS-dämpfenden Arzneimitteln: andere Opioidderivate (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-dämpfenden Wirkungen.

Benzodiazepinen: Diese Kombination kann die zentrale Störung des Atemzentrums (Atemdepression) verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

Bei typischen analgetischen Dosierungen wird Buprenorphin als reiner μ -Rezeptor-Agonist beschrieben. In klinischen Studien mit Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage, bei denen mit reinen μ -Opioid-Agonisten behandelte Patienten (bis zu 90 mg orales Morphin oder orales Morphinäquivalent pro Tag) auf Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage umgestellt wurden, gab es keine Berichte über Abstinenzsyndrome oder Opioid-Entzugserscheinungen während der Umstellung vom Ausgangsopioide auf Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage (siehe Abschnitt 4.4).

Es gibt Hinweise darauf, dass eine therapeutische Dosierung von Buprenorphin die analgetische Wirksamkeit üblicher Dosierungen anderer Opioid-Agonisten nicht verringert. Wenn Buprenorphin innerhalb des normalen therapeutischen Rahmens angewendet wird, können übliche Dosierungen von Opioid-Agonisten angewendet werden, bevor die Wirkung von Buprenorphin beendet ist, ohne die Analgesie zu beeinträchtigen. Bei Personen, die hohe Opioid-Dosierungen erhalten kann Buprenorphin unter Umständen das Auftreten von Entzugssymptomen auslösen. Eine Anwendung von Buprenorphin bei Patienten die an einer Opioid Agonisten Abhängigkeit leiden, kann unter Umständen ein Entzugssyndrom auslösen, abhängig von dem Aus-

maß der körperlichen Abhängigkeit, dem Zeitpunkt und der Dosis von Buprenorphin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten über die Anwendung von Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage bei schwangeren Frauen vor. Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Gegen Ende der Schwangerschaft können hohe Dosen von Buprenorphin auch bereits nach kurzer Anwendungsdauer eine Atemdepression bei Neugeborenen hervorrufen. Die Langzeitanwendung von Buprenorphin während der Schwangerschaft kann bei Neugeborenen ein Opioid-Entzugssyndrom hervorrufen.

Deshalb sollte Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage während der Schwangerschaft und von Frauen im gebärfähigen Alter ohne zuverlässige Verhütungsmethode nicht angewendet werden.

Stillzeit

Buprenorphin wird bei 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 Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3). Deshalb sollte Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage nicht während der Stillzeit angewendet 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 Libra-Pharm 7 Tage hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt insbesondere zu Behandlungsbeginn und im Zusammenwirken mit anderen zentral wirkenden Substanzen, einschließlich Alkohol, Beruhigungsmitteln, Sedativa und Hypnotika. Eine individuelle Empfehlung sollte vom behandelnden Arzt gegeben werden. Eine generelle Einschränkung ist nicht erforderlich in Fällen mit stabiler Dosierung.

Patienten, bei denen zu Beginn der Behandlung oder bei Titration zu höheren Dosen Nebenwirkungen auftreten (z. B. Schwindel, Schläfrigkeit, verschwommenes Sehen), sollten mindestens in den ersten 24 Stunden

nach Entfernen des Pflasters kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen, die unter Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage in der klinischen Anwendung beobachtet wurden, sind ähnlich, wie die bei anderen Opioid-Analgetika, z. B. Atemdepression (insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen) und Hypotonie (siehe Abschnitt 4.4).

Folgende Nebenwirkungen sind aufgetreten:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), Sehr selten ($< 1/10.000$), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems:

Gelegentlich: Überempfindlichkeit

Selten: Anaphylaktische Reaktion

Nicht bekannt: Anaphylaktoide Reaktion

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Häufig: Appetitlosigkeit

Selten: Dehydratation

Psychiatrische Erkrankungen:

Häufig: Verwirrtheit, Depression, Schlaflosigkeit, Nervosität, Angstzustände

Gelegentlich: Affektlabilität, Schlafstörungen, Unruhe, Agitiertheit, euphorische Stimmung, Halluzinationen, verminderte Libido, Alpträume, Aggressionen

Selten: Psychose

Sehr selten: Arzneimittelabhängigkeit, Stimmungsschwankungen

Nicht bekannt: Depersonalisation

Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig: Kopfschmerzen, Schwindel, Somnolenz

Häufig: Tremor

Gelegentlich: Sedierung, Geschmacksstörungen, Dysarthrie, Hypoästhesie, Gedächtnisstörung, Migräne, Synkope, Koordinationsstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Parästhesien

Selten: Gleichgewichtsstörungen, Sprechstörungen

Sehr selten: Unwillkürliche Muskelkontraktionen

Nicht bekannt: Krampfanfälle

Augenerkrankungen:

Gelegentlich: Trockenes Auge, verschwommenes Sehen

Selten: Sehstörungen, Lidödeme, Miosis

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Gelegentlich: Tinnitus, Vertigo

Sehr selten: Ohrschmerzen

Herzkrankungen:

Gelegentlich: Palpitationen, Tachykardie

Selten: Angina pectoris

Gefäßerkrankungen:

Gelegentlich: Hypotonie, Kreislaufkollaps, Hypertonie, Hautrötung mit Hitzegefühl

Selten: Vasodilatation, Orthostasesyndrom

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Häufig: Dyspnoe

Gelegentlich: Husten, Giemen, Schluckauf

Selten: Atemdepression, respiratorische Insuffizienz, Verschlimmerung von Asthma, Hyperventilation, Rhinitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig: Obstipation, Übelkeit, Erbrechen

Häufig: Abdominalschmerz, Diarrhoe, Dyspepsie, Mundtrockenheit

Gelegentlich: Flatulenz

Selten: Dysphagie, Ileus

Nicht bekannt: Divertikulitis

Leber- und Gallenerkrankungen:

Nicht bekannt: Gallenkolik

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Sehr häufig: Pruritus, Erythem

Häufig: Ausschlag, Schwitzen, Exanthema

Gelegentlich: Trockene Haut, Urtikaria, Kontaktdermatitis

Selten: Gesichtssedeme

Sehr selten: Pusteln, Bläschen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Häufig: Muskelschwäche

Gelegentlich: Myalgie, Muskelspasmen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Gelegentlich: Harninkontinenz, Harnretention, Harnverhaltung

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Selten: Erektionsstörungen, sexuelle Funktionsstörungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr häufig: Reaktion an der Applikationsstelle¹

Häufig: Müdigkeit, Schwächezustände, periphere Ödeme

Gelegentlich: Ermüdung, Fieber, Schüttelfrost, Ödeme, Arzneimittelentzugssyndrom, Dermatitis an der Applikationsstelle*, Brustschmerzen

Selten: Grippeähnliche Erkrankung

Nicht bekannt: Arzneimittelentzugssyndrom bei Neugeborenen

Untersuchungen:

Gelegentlich: Alaninaminotransferase erhöht, Gewichtsabnahme

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen:

Gelegentlich: Verletzungen durch Unfälle, Stürze

* In einigen Fällen traten verzögert lokale allergische Reaktionen mit deutlichen Entzündungszeichen auf. In diesen Fällen

sollte die Behandlung mit Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage beendet werden.

¹ U. a. Erythem an der Applikationsstelle, Ödem an der Applikationsstelle, Pruritus an der Applikationsstelle, Ausschlag an der Applikationsstelle.

Buprenorphin hat ein geringes Abhängigkeitsrisiko. Nach Absetzen von Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage sind Entzugssymptome unwahrscheinlich. Dies kann durch die sehr langsame Dissoziation von Buprenorphin vom Opioidrezeptor bedingt sein und die langsame Abnahme der Buprenorphin-Konzentrationen im Serum (gewöhnlich über einen Zeitraum von 30 Stunden nach Entfernen des letzten Pflasters). Nach Langzeitanwendung von Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage können jedoch Entzugssymptome vergleichbar denjenigen bei Opiatentzug 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, Benommenheit, Übelkeit, Erbrechen, Herz-Kreislauf-Kollaps und ausgeprägte Miosis.

Behandlung

Alle Pflaster von der Haut des Patienten entfernen. Atemwege freimachen und freihalten, entsprechend der Symptomatik Atmung unterstützen oder überwachen und angemessene Körpertemperatur und Flüssigkeitsbilanz aufrechterhalten. Sauerstoff, intravenöse Flüssigkeit, Vasopressoren und andere unterstützende Maßnahmen sollten entsprechend der Symptomatik eingesetzt werden.

Ein spezifischer Opioidantagonist wie Naloxon kann die Wirkungen von Buprenorphin aufheben, auch wenn Naloxon die Wirkungen von Buprenorphin unter Umständen weniger wirksam umkehrt als andere μ -Opioidantagonisten. 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.
ATC-Code: N02 AE01

Buprenorphin ist ein partieller Opioidagonist und wirkt am μ -Opioidrezeptor. Es besitzt auch eine antagonistische Aktivität am κ -Opioidrezeptor.

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 Libra-Pharm 7 Tage führte zu einer klinisch signifikanten Senkung der Schmerzscore (etwa 3 Punkte auf der BS-11-Skala) und einer signifikant stärkeren Schmerzkontrolle als Placebo.

Auch eine offene Langzeit-Extensionsstudie (n = 384) wurde bei Patienten mit nicht-malignen Schmerzen durchgeführt. Unter Langzeitgabe wurde eine Schmerzkontrolle bei 63 % der Patienten über sechs Monate, bei 39 % der Patienten über 12 Monate, 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 Belege auf eine enterohepatische Rezirkulation.

Untersuchungen an trächtigen und nicht-trächtigen Ratten haben gezeigt, dass Buprenorphin sowohl die Blut-Hirn-Schranke als auch die Plazenta-Schranke passiert. Nach parenteraler Gabe waren die Konzentrationen im Gehirn (nur unverändertes Buprenorphin vorhanden) 2 bis 3-fach höher als nach oraler Gabe. Nach intramuskulärer oder oraler Anwendung kumuliert Buprenorphin offenbar im Gastrointestinallumen des Fötus – vermutlich auf Grund 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 Libra-Pharm 7 Tage-Pflasters nehmen die Buprenorphin-Konzentrationen innerhalb von 12 Stunden um etwa 50 % ab (Spanne 10 bis 24 Stunden).

Resorption

Nach der Applikation von Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage diffundiert Buprenorphin aus dem Pflaster durch die Haut. In klinischen pharmakologischen Studien betrug die mediane Zeit für Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage 10 Mikrogramm/Stunde, 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 Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage ähnlich ist, wenn das Pflaster auf die Außenseite des Oberarms, den oberen Brustkorb, den oberen Rücken oder seitlich am Brustkorb aufgeklebt wird (mittlere axilläre Linie, 5. Interkostalraum). 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 im Vergleich zur Applikation seitlich am Brustkorb.

In einer Studie mit gesunden Probanden, die Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage 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 bei gesunden Probanden verursachte die Applikation eines Heizkissens direkt auf das transdermale Pflaster einen vorübergehenden Anstieg der Blutkonzentrationen von Buprenorphin um 26 bis 55 %. Die Konzentrationen normalisierten sich innerhalb von 5 Stunden nach Entfernung der Wärmequelle. Aus diesem Grund wird empfohlen, keine Wärmequellen wie Wärmflaschen, Heizkissen oder elektrische Heizdecken direkt mit dem Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage-Pflaster in Kontakt zu bringen. Wird ein Heizkissen unmittelbar nach Entfernung des Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage-Pflasters auf die Applikationsstelle gelegt, so verändert dies die Resorption aus dem Hautdepot nicht.

Verteilung

Buprenorphin wird zu etwa 96 % an Plasmaproteine gebunden.

Studien mit intravenös appliziertem Buprenorphin zeigten ein großes Verteilungsvolumen; dies impliziert, dass es zu einer ausgedehnten Verteilung von Buprenorphin kommt. In einer Studie mit intravenös angewendetem Buprenorphin bei gesunden Probanden betrug das Verteilungsvolumen im Steady-State 430 l; dies zeigt das große Verteilungsvolumen und die Lipophilie des Wirkstoffs.

Nach intravenöser Anwendung werden Buprenorphin und seine Metabolite 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 Libra-Pharm 7 Tage 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 beziehungsweise Buprenorphin-3-O-Glucuronid. Norbuprenorphin wird vor der Elimination glucuronidiert. Buprenorphin wird auch in den Fäzes ausgeschieden. In einer Studie bei 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 hat Buprenorphin in Konzentrationen, wie sie durch das Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage 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

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Bei mit Buprenorphin behandelten Ratten wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität oder die allgemeine Reproduktionsleistung beobachtet. In Studien an Ratten und Kaninchen mit Buprenorphin zur embryofetalen Entwicklungstoxizität ließen sich keine embryo-fetalen toxischen Wirkungen feststellen. Bei einer Studie an Ratten zur prä- und postnatalen Entwicklungstoxizität mit Buprenorphin kam es bei den Nachkommen zu erhöhter Sterblichkeit, vermindertem Körpergewicht sowie gleichzeitig beim Muttertier zu verminderter Nahrungsaufnahme und klinischen Anzeichen.

Genotoxizität

Eine Standardbatterie an Genotoxizitätstests zeigte, dass Buprenorphin nicht genotoxisch ist.

Kanzerogenes Potential

Langzeituntersuchungen an Ratte und Maus ergaben keine für den Menschen relevanten Belege auf ein kanzerogenes Potenzial.

Systemische Toxizität und dermale Toxizität

In Untersuchungen an Ratten, Kaninchen, Meerschweinchen, Hunden und Minischweinen zur Toxizität bei einmaliger und wiederholter Anwendung verursachte Buprenorphin Libra-Pharm 7 Tage minimale oder keine unerwünschten systemischen Ereignisse. Demgegenüber wurden bei allen untersuchten Spezies Hautirritationen beobachtet. Die vorhandenen toxikologischen Daten wiesen nicht auf ein allergisierendes Potenzial der sonstigen Bestandteile der transdermalen Pflaster hin.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Selbstklebende Matrix (mit Buprenorphin)
Oleyloleat
Povidon K 90
4-Oxopentansäure
Poly[acrylsäure-co-butylacrylat-co-(2-ethylhexyl)acrylat-co-vinylacetat] (5 : 15 : 75 : 5) quervernetzt

Selbstklebende Matrix (ohne Buprenorphin)

Poly[acrylsäure-co-butylacrylat-co-(2-ethylhexyl)acrylat-co-vinylacetat] (5 : 15 : 75 : 5) nicht quervernetzt

Trennfolie zwischen den beiden selbstklebenden Matrices mit und ohne Buprenorphin

Poly(ethylenterephthalat)

Trägerschicht

Poly(ethylenterephthalat)

Schutzfolie

Poly(ethylenterephthalat), silikonisiert, einseitig mit Aluminium beschichtet

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Versiegelter kindersicherer Beutel; Ober- und Unterschicht des Beutels bestehen aus dem gleichen heißsiegelfähigen Laminat, bestehend aus (von außen nach innen) Papier, PET, Copolymer basierend auf Polyethylen, Aluminium und Poly(acrylsäure-co-ethylen)

Packungsgrößen: 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10 oder 12 transdermale Pflaster.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Pflaster darf nicht verwendet werden, wenn die Versiegelung des Beutels nicht intakt ist.

Beseitigung nach Gebrauch:

Beim Wechseln des Pflasters das gebrauchte Pflaster entfernen, mit der Klebeseite nach innen zusammenfallen und sicher und für Kinder unzugänglich beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

Mundipharma GmbH
De-Saint-Exupéry-Straße 10
60549 Frankfurt am Main
Telefon: (0 69) 506029-000
Telefax: (0 69) 506029-201

Mitvertrieb:

Libra-Pharm GmbH
52078 Aachen
Tel: (0241) 569 1111
Fax: (0241) 569 1112

8. Zulassungsnummern

96143.00.00
96144.00.00
96145.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

01. Dezember 2016

10. Stand der Information

September 2018

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt