

### 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Norspan® 5 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster  
Norspan® 10 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster  
Norspan® 20 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Norspan® 5 Mikrogramm/Stunde  
1 transdermales Pflaster enthält 5 mg Buprenorphin auf einer Fläche von 6,25 cm<sup>2</sup> und setzt nominal 5 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde über einen Zeitraum von 7 Tagen frei.

Norspan® 10 Mikrogramm/Stunde  
1 transdermales Pflaster enthält 10 mg Buprenorphin auf einer Fläche von 12,5 cm<sup>2</sup> und setzt nominal 10 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde über einen Zeitraum von 7 Tagen frei.

Norspan® 20 Mikrogramm/Stunde  
1 transdermales Pflaster enthält 20 mg Buprenorphin auf einer Fläche von 25 cm<sup>2</sup> 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. Quadratisches Pflaster mit der Aufschrift Norspan 5 µg/Stunde, Rechteckiges Pflaster mit der Aufschrift Norspan 10 µg/Stunde Quadratisches Pflaster mit der Aufschrift Norspan 20 µg/Stunde

### 4. Klinische Angaben

#### 4.1 Anwendungsgebiete

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

Norspan ist nicht zur Behandlung akuter Schmerzen geeignet.

Norspan wird angewendet bei Erwachsenen.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Norspan sollte jeden 7. Tag appliziert werden.

##### *Patienten ab 18 Jahren*

Als Initialdosis sollte die niedrigste Dosis Norspan (Norspan 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 Norspan sind nach Bedarf gegebenenfalls zusätzlich schnell wirksame Analgetika erforderlich (siehe Abschnitt 4.5), bis unter Norspan eine analgetische Wirkung erreicht ist.

Die Norspan-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 weiteren Schmerzinderung 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 Norspan nicht zu überschreiten. In den darauf folgenden 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*

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

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Norspan bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

##### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ist keine Änderung der Dosierung von Norspan erforderlich.

##### *Patienten mit Niereninsuffizienz*

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine spezielle Dosisanpassung von Norspan erforderlich.

##### *Patienten mit Leberinsuffizienz*

Buprenorphin wird in der Leber metabolisiert. Ausmaß und Dauer seiner Wirkung kann bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verändert sein. Deshalb sollten Patienten mit Leberinsuffizienz bei der Behandlung mit Norspan sorgfältig beobachtet werden.

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

Art der Anwendung

##### *Anwendung*

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

##### *Applikation des Pflasters*

Norspan 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. Norspan sollte auf relativ unbe-

haarte oder fast unbehaarte Hautpartien aufgeklebt werden. Wenn keine entsprechenden Stellen zur Verfügung stehen, sollten die Haare an der Applikationsstelle mit der Schere entfernt und 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. Norspan sollte unmittelbar nach der Entnahme aus dem versiegelten Beutel aufgeklebt werden. Nach Entfernen der Schutzfolie sollte das transdermale Pflaster mit der Handfläche ungefähr 30 Sekunden lang fest ange-drückt werden. Dabei sollte sichergestellt werden, dass das Pflaster vollständig in Kontakt mit der Haut ist, vor allem an den Rändern. Wenn sich die Ränder des Pflasters abzulösen beginnen, können diese mit einem geeigneten Heftpflaster wieder festgeklebt werden, so dass eine siebentägige Tragezeit gewährleistet ist.

Das Pflaster sollte kontinuierlich 7 Tage lang getragen werden.

Das Pflaster wird durch Baden, Duschen oder Schwimmen normalerweise nicht beschädigt. Wenn sich ein Pflaster ablöst, sollte ein Neues aufgeklebt und 7 Tage lang getragen werden.

##### *Dauer der Anwendung*

Norspan darf auf keinen Fall länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine Langzeit-Schmerzbehandlung mit Norspan 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 langsam ab, so dass der analgetische Effekt über einen gewissen Zeitraum weiter besteht. Dies ist zu berücksichtigen, wenn sich an eine Therapie mit Norspan eine Therapie mit anderen Opioiden anschließen soll. Allgemein gilt, dass ein Opioid zur Folgebehandlung nicht vor Ablauf von 24 Stunden nach Entfernung des Pflasters verabreicht werden sollte.

Derzeit liegen nur begrenzte Informationen über die Initialdosis anderer Opiode nach Absetzen des transdermalen Pflasters vor (siehe Abschnitt 4.5).

##### *Patienten mit Fieber oder äußerer Wärmeinwirkung:*

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, während des Tragens eines Norspan-Pflasters 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

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

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Norspan 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 Norspan-Dosis sorgfältig titriert werden. Bei diesen Patienten reicht eine reduzierte Dosis unter Umständen bereits aus.

Norspan 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 Norspan 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. Entzugsserscheinungen (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.

Norspan sollte nicht in höherer Dosierung als empfohlen angewendet werden.

#### Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

Die Anwendung von Norspan kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Norspan als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Norspan 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.

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

Die Wechselwirkung von Buprenorphin mit CYP3A4- Enzyminduktoren wurde bislang nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Norspan 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

Norspan sollte mit Vorsicht angewendet werden mit:

ZNS-dämpfenden Arzneimitteln: andere Opioidderivate (Analgetika und Antitussiva, die z. B. Morphin, Dextropropoxyphen, Codein, Dextromethorphan oder Noscapin enthalten). Bestimmte Antidepressiva, sedierende H1-Rezeptorantagonisten, Alko-

hol, 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  $\mu$ -Rezeptor-Agonist beschrieben. In klinischen Studien mit Norspan, bei denen mit reinen  $\mu$ -Opioid-Agonisten behandelte Patienten (bis zu 90 mg orales Morphin oder orales Morphinäquivalent pro Tag) auf Norspan umgestellt wurden, gab es keine Berichte über Abstinenzsyndrome oder Opioid-Entzugsserscheinungen während der Umstellung vom Ausgangsopioid auf Norspan (siehe Abschnitt 4.4).

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten über die Anwendung von Norspan 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 Norspan während der Schwangerschaft und von Frauen im gebärfähigen Alter ohne zuverlässige Verhütungsmethode nicht angewendet werden.

##### Stillzeit

Buprenorphin wird beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden. Studien an Ratten haben gezeigt, dass Buprenorphin die Laktation hemmen kann. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Tierdaten haben gezeigt, dass Buprenorphin in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3). Deshalb sollte Norspan 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

Norspan hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen. Norspan kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt ins-

besondere 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 Norspan 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 (≥ 1/10), Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), Gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100), Selten (≥ 1/10.000 bis < 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, Albträume, 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: Gesichtssödeme  
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 Applikationsstelle<sup>1</sup>  
Häufig: Müdigkeit, Schwächezustände, periphere Ödeme  
Gelegentlich: Ermüdung, Fieber, Schüttelfrost, Ödeme, Arzneimittelzugssyndrom, Dermatitis an der Applikationsstelle\*, Brustschmerzen  
Selten: Grippeähnliche Erkrankung  
Nicht bekannt: Arzneimittelzugssyndrom 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 Norspan beendet werden.

<sup>1</sup> 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 Norspan 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 Norspan 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 Atemwege 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  $\mu$ -Opioidantagonisten. Die Behandlung mit in-



travenöser 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  $\mu$ -Opioidrezeptor. Es besitzt auch eine antagonistische Aktivität am  $\kappa$ -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. Norspan führte zu einer klinisch signifikanten Senkung der Schmerzscores (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 Hinweise 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 Verabreichung kumuliert Buprenorphin offenbar im Gastrointestinaltrakt 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 Norspan-Pflasters nehmen die Buprenorphin-Konzentrationen innerhalb von 12 Stunden um etwa 50 % ab (Spanne 10 bis 24 Stunden).

#### Resorption

Nach der Applikation von Norspan diffundiert Buprenorphin aus dem Pflaster durch die Haut. In klinischen pharmakologischen Studien betrug die mediane Zeit für Norspan 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 Verabreichung 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 Norspan 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 Norspan 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 Norspan-Pflaster in Kontakt zu bringen. Wird ein Heizkissen unmittelbar nach Entfernung des Norspan-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 extensiven Verteilung von Buprenorphin kommt. In einer Studie mit intravenös verabreichtem Buprenorphin an gesunden Probanden betrug das Verteilungsvolumen im Steady-State 430 l; dies zeigt das große Verteilungsvolumen und die Lipophilie des Arzneistoffes.

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 Norspan ist vernachlässigbar gering. Nach transdermaler Applikation wird Buprenorphin über den hepatischen Metabolismus eliminiert und anschließend biliär und renal in Form löslicher Metaboliten ausgeschieden. Der he-

patische 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 Arzneistoffe

Basierend auf *in vitro* Studien mit humanen Mikrosomen und Hepatozyten hat Buprenorphin in Konzentrationen, wie sie durch das Norspan 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 wurden keine embryofetalen toxischen Wirkungen beobachtet. Eine Studie an Ratten zur pränatalen Entwicklungstoxizität mit Buprenorphin zeigte bei den Nachkommen eine Sterblichkeit und vermindertes Körpergewicht sowie gleichzeitig beim Muttertier eine verminderte Nahrungsaufnahme und klinische Anzeichen.

#### Genotoxizität

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

#### Kanzerogenes Potential

Langzeituntersuchungen an Ratte und Maus ergaben keine für den Menschen relevanten Hinweise auf ein karzinogenes Potenzial.

#### Systemische Toxizität und dermale Toxizität

In Untersuchungen an Ratten, Kaninchen, Meerschweinchen, Hunden und Minschweinen zur Toxizität bei einmaliger und wiederholter Anwendung verursachte Norspan minimale oder gar 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

**Adhäsive Matrix (Buprenorphin enthaltend):**

[(9Z)-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 (DuroTak 387-2054)

**Adhäsive Matrix (ohne Buprenorphin):**

Poly[acrylsäure-co-butylacrylat-co-(2-ethylhexyl)acrylat-co-vinylacetat] (5 : 15 : 75 : 5) (DuroTak 387-2051)

**Trennfolie zwischen den beiden adhäsiven Matrizes mit/ohne Buprenorphin:**

Poly(ethylenterephthalat)

**Abdeckgewebe (rückseitig):**

Poly(ethylenterephthalat)

**Abdeckfolie (vorderseitig/die adhäsive Buprenorphin enthaltende Matrix abdeckend) (wird vor der Anwendung des Pflasters entfernt):**

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 Beutel

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)

Packungsgrößen: 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10 oder 12 transdermalen Pflastern.

Klinikpackung: 10 (5 × 2) transdermale Pflaster

**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.

Entsorgung nach Gebrauch:

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

**7. Inhaber der Zulassung**

Mundipharma GmbH  
Mundipharmastraße 2  
65549 Limburg  
Telefon: (06431) 701-0  
Telefax: (06431) 7 42 72

Mitvertrieb:

Grünenthal GmbH  
52099 Aachen  
Tel: (0241) 569-1111  
Fax: (0241) 569-1112  
E-Mail: service@grunenthal.com

**8. Zulassungsnummern**

Norspan® 5 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster: 62138.00.00

Norspan® 10 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster: 62139.00.00

Norspan® 20 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster: 62140.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassungen/Verlängerung der Zulassungen**

Norspan® 5 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster: 12.12.2005/20.01.2009

Norspan® 10 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster: 12.12.2005/20.01.2009

Norspan® 20 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster: 12.12.2005/20.01.2009

**10. Stand der Information**

Januar 2017

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt