

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Buprenorphin AWD® Matrix 35 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster
Buprenorphin AWD® Matrix 52,5 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster
Buprenorphin AWD® Matrix 70 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Buprenorphin AWD® Matrix 35 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster
 Ein transdermales Pflaster enthält 20 mg Buprenorphin.
 Wirkstoffhaltige Fläche: 25 cm²
 Nominale Freisetzungsrate:
 35 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde
 Sonstiger Bestandteil: Sojaöl (Ph.Eur.) 16 mg

Buprenorphin AWD® Matrix 52,5 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster
 Ein transdermales Pflaster enthält 30 mg Buprenorphin.
 Wirkstoffhaltige Fläche: 37,5 cm²
 Nominale Abgaberate:
 52,5 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde
 Sonstiger Bestandteil: Sojaöl (Ph.Eur.) 24 mg

Buprenorphin AWD® Matrix 70 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster
 Ein transdermales Pflaster enthält 40 mg Buprenorphin.
 Wirkstoffhaltige Fläche: 50 cm²
 Nominale Abgaberate:
 70 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde
 Sonstiger Bestandteil: Sojaöl (Ph.Eur.) 32 mg
 Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Pflaster

Hautfarbenes Pflaster, mit gekappten Ecken in einzelschweißten Beuteln.
 Die Pflaster sind rechteckig mit vier abgerundeten Ecken.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Mäßig starke bis starke Tumorschmerzen und starke Schmerzen bei ungenügender Wirksamkeit nicht-opioider Schmerzmittel.

Buprenorphin AWD® Matrix ist zur Behandlung akuter Schmerzen nicht geeignet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung****Patienten über 18 Jahren**

Es ist jeweils die niedrigste ausreichend schmerzlindernde Dosierung anzustreben. Für eine entsprechend adaptive Behandlung stehen drei Stärken des transdermalen Pflasters zur Verfügung: **Buprenorphin AWD® Matrix 35 Mikrogramm/h**, **Buprenorphin AWD® Matrix 52,5 Mikrogramm/h** und **Buprenorphin AWD® Matrix 70 Mikrogramm/h**.

Wahl der Anfangsdosis:

Bei opioid-naiven Patienten empfiehlt sich vor der Anwendung von **Buprenorphin AWD® Matrix** die Einstellung über Buprenorphin Sublingualtablets. Abhängig von

der Dosierung der Buprenorphin Sublingualtablets, die zu einer ausreichenden Schmerzstillung benötigt wird, ist die Stärke von **Buprenorphin AWD® Matrix** wie folgt zu wählen:

0,6–0,8 mg Buprenorphin: **Buprenorphin AWD® Matrix 35 Mikrogramm/h**
 1,0–1,2 mg Buprenorphin: **Buprenorphin AWD® Matrix 52,5 Mikrogramm/h**
 1,4–1,6 mg Buprenorphin: **Buprenorphin AWD® Matrix 70 Mikrogramm/h**

Patienten die bereits mit einem Analgetikum der WHO-Stufe I (Nicht-Opioide) oder der WHO-Stufe II (schwach wirksames Opioide) behandelt wurden sollen ebenfalls mit **Buprenorphin AWD® Matrix 35 Mikrogramm/h** beginnen. Gemäß den Empfehlungen der WHO kann abhängig von der medizinischen Gesamtsituation des Patienten die Einnahme eines Nicht-Opioide-Analgetikums beibehalten werden.

Bei Umstellung von einem Analgetikum der WHO-Stufe III (stark wirksames Opioide) auf **Buprenorphin AWD® Matrix** empfiehlt es sich zur Minimierung einer Versorgungslücke, bei der Wahl der initialen Stärke des transdermalen Pflasters die Vorbehandlung nach Art des Wirkstoffs, Art der Anwendung und der durchschnittlichen Tagesdosierung zu berücksichtigen.

Allgemein ist es empfehlenswert die Dosis individuell zu titrieren, indem mit der kleinsten Pflasterstärke (**Buprenorphin AWD® Matrix 35 Mikrogramm/h**) begonnen wird. Klinische Erfahrungen haben gezeigt, dass Patienten, die zuvor mit höheren Tagesdosen eines stark wirksamen Opioids behandelt wurden (in der Größenordnung von etwa 120 mg oral appliziertem Morphin), die Therapie auch mit der nächst größeren Pflasterstärke beginnen können (siehe auch Abschnitt 5.1).

Um eine individuelle Dosisfindung innerhalb einer angemessenen Zeit zu ermöglichen, sollten während der Dosistitration ausreichend zusätzliche schnell freisetzen Analgetika zur Verfügung stehen.

Die erforderliche Dosisstärke von **Buprenorphin AWD® Matrix** muss auf die individuellen Bedürfnisse des einzelnen Patienten abgestimmt und regelmäßig überprüft werden.

Da die Buprenorphin-Konzentrationen im Serum sowohl bei nicht mit Analgetika vorbehandelten als auch bei derart vorbehandelten Patienten nach Applikation des ersten **Buprenorphin AWD® Matrix transdermalen Pflasters** langsam ansteigen, ist ein rascher Wirkungseintritt unwahrscheinlich. Eine erste Bewertung der schmerzlindernden Wirkung sollte aus diesem Grund erst nach den ersten 24 Stunden erfolgen.

Die analgetische Vormedikation (mit Ausnahme von transdermalen Opioiden) sollte nach Umstellung auf **Buprenorphin AWD® Matrix** über die ersten 12 Stunden in unveränderter Dosierung weiter gegeben werden und eine geeignete Bedarfsmedikation sollte in den folgenden 12 Stunden zur Verfügung stehen.

Dosistitration und Erhaltungstherapie
Buprenorphin AWD® Matrix sollte spätestens nach 72 Stunden (3 Tagen) ersetzt werden. Die Dosistitration 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 **Buprenorphin AWD® Matrix** 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 muss entsprechend angepasst werden. Patienten, die während der Erhaltungstherapie einer zusätzlichen Analgetikagabe bedürfen (z. B. bei Durchbruchschmerzen), können z. B. zusätzlich zu dem transdermalen Pflaster alle 24 Stunden 0,4 mg Buprenorphin sublingual einnehmen. Bei regelmäßiger Notwendigkeit von zusätzlich 0,4 mg bis 0,6 mg Buprenorphin sublingual sollte die nächst höhere Pflasterstärke eingesetzt werden.

Patienten unter 18 Jahren

Da **Buprenorphin AWD® Matrix** bei Patienten, die jünger als 18 Jahre sind, nicht untersucht wurde, wird eine Anwendung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Änderung der Dosierung von **Buprenorphin AWD® Matrix** 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

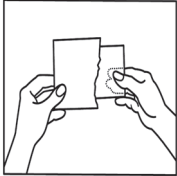
Buprenorphin wird in der Leber metabolisiert. Die Intensität und Dauer seiner Wirkung kann bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen verändert sein. Daher sollten Patienten mit Leberfunktionsstörungen bei Behandlung mit **Buprenorphin AWD® Matrix** sorgfältig überwacht werden.

Art der Anwendung

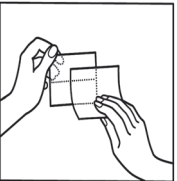
Buprenorphin AWD® Matrix soll auf nicht gereizte, gereinigte, unbehaarte, flache Hautpartien und nicht auf Hautstellen mit größeren Narben aufgebracht werden. Vorzugsweise erfolgt die Applikation am Oberkörper auf der oberen Rückenpartie bzw. unterhalb des Schlüsselbeins auf der Brust. Eventuell vorhandene Haare sollen nicht rasiert, sondern mit einer Schere entfernt werden. Falls die Applikationsstelle gereinigt werden muss, soll dies mit Wasser geschehen. Dabei dürfen weder Seife noch andere Reinigungsmittel benutzt werden. Auf die für das Aufkleben des transdermalen Pflasters ausgewählte Hautstelle sollen keine Dermatika aufgetragen werden, die das Kleben von **Buprenorphin AWD® Matrix** beeinträchtigen könnten.

Die Haut muss vor der Applikation vollkommen trocken sein. **Buprenorphin AWD® Matrix** soll unmittelbar nach dem Herausnehmen aus dem Beutel angewendet werden.

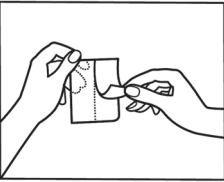
Buprenorphin AWD® Matrix soll kontinuierlich bis zu 3 Tage getragen werden. Nachdem das vorangegangene transdermale Pflaster entfernt wurde, ist ein neues **Buprenorphin AWD® Matrix Pflaster** an einer anderen Stelle anzubringen. Bevor auf dieselbe Hautstelle wieder ein neues transdermales Pflaster aufgeklebt wird, sollte mindestens 1 Woche vergangen sein.



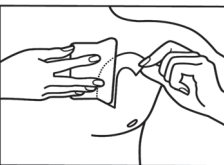
1. Der Beutel darf erst unmittelbar vor der Anwendung geöffnet werden.



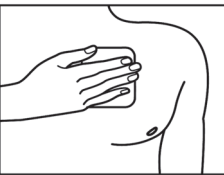
2. Zu Beginn wird die lose Trennfolie entfernt.



3. Danach wird eine Hälfte der Schutzfolie des Pflasters entfernt ohne dabei die Klebeschicht zu berühren.



4. Die andere Hälfte der Schutzfolie wird nach dem Aufkleben des transdermalen Pflasters auf die ausgewählte Hautstelle entfernt.



5. Das transdermale Pflaster muss für ungefähr 30–60 Sekunden mit der flachen Hand auf die Haut gepresst werden um sicher zu gehen, dass das gesamte transdermale Pflaster auf der Haut klebt, besonders an den Rändern.



6. Nach der Anwendung des Pflasters sollen die Hände ohne Reinigungsmittel gewaschen werden.

Vorausgesetzt, das transdermale Pflaster wurde richtig angebracht, ist ein Ablösen sehr unwahrscheinlich. Duschen, baden oder schwimmen während des Tragens ist möglich, allerdings sollte jegliche Hitzeeinwirkung (z. B. Sauna, Infrarot-Bestrahlung) vermieden werden.

Sollte sich das transdermale Pflaster vor dem nächsten Wechsel lösen, darf dasselbe transdermale Pflaster nicht nochmals aufgeklebt werden, es ist ein neues Pflaster aufzukleben.

Wechsel des transdermalen Pflasters

- Das alte transdermale Pflaster wird vorsichtig abgenommen.
- Die klebrigen Enden des Pflasters werden gegeneinander gefaltet, so dass die Klebefläche innen liegt.
- Das Pflaster muss sorgsam entsorgt werden.
- Ein neues transdermales Pflaster wird auf eine andere geeignete Hautstelle aufgeklebt (wie oben beschrieben). Dieselbe Hautstelle kann erst nach zwei weiteren Anwendungen wieder beklebt werden.

Dauer der Anwendung

Buprenorphin AWD® Matrix sollte auf keinen Fall länger als therapeutisch unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine länger dauernde Schmerzbehandlung mit **Buprenorphin AWD® Matrix** erforderlich erscheint, sollte sorgfältig und regelmäßig überprüft werden (gegebenfalls durch Einlegen von Anwendungspausen), ob und in welchem Ausmaß eine weitere Behandlung erforderlich ist.

Absetzen von Buprenorphin AWD® Matrix

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

4.3 Gegenanzeigen

Buprenorphin AWD® Matrix darf nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Buprenorphin, Soja, Erdnuss oder einen der sonstigen Bestandteile (zu den sonstigen Bestandteilen siehe Abschnitt 6.1)
- bei opioidabhängigen Patienten und zur Drogensubstitution im Rahmen einer Entzugsbehandlung
- 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

Buprenorphin AWD® Matrix darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit akuter Alkoholintoxikation, zerebralen Anfallsleiden, Kopfverletzung, bei Schock, bei Bewusstseinsstörungen unbekannter Genese und bei Zuständen mit erhöhtem Hirndruck ohne Möglichkeit der Beatmung.

Buprenorphin verursacht gelegentlich eine Atemdepression. Bei Patienten mit eingeschränkter Atemfunktion bzw. unter gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die auch eine Atemdepression auslösen können, soll **Buprenorphin AWD® Matrix** nur mit Vorsicht angewendet werden.

Buprenorphin hat ein wesentlich niedrigeres Abhängigkeitspotential als reine Opioid-Agonisten. In Studien mit **Buprenorphin AWD® Matrix** an gesunden Probanden und Patienten wurden keine Entzugsreaktionen beobachtet. Nach einer Langzeitanwendung von **Buprenorphin AWD® Matrix** können jedoch Entzugssymptome, die einem Opiatentzug ähnlich sind, nicht völlig ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.8). Diese Symptomatik umfasst: Erregung, Angst, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinesie, Zittern und gastro-intestinale Beschwerden.

Bei Patienten, die Opiode missbräuchlich anwenden, kann die Substitution mit Buprenorphin Entzugserscheinungen verhindern. Dies hat gelegentlich zu einem Buprenorphin-Missbrauch geführt. Bei Patienten mit Neigung zu Arzneimittel-/Drogenmissbrauch ist deshalb entsprechende Vorsicht geboten.

Buprenorphin wird in der Leber metabolisiert. Die Intensität und Dauer seiner Wirkung kann bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen verändert sein. Daher sollten Patienten mit Leberfunktionsstörungen bei Behandlung mit **Buprenorphin AWD® Matrix** sorgfältig überwacht werden.

Patienten mit Fieber/äußere Wärmeeinwirkung

Fieber und äußere Wärmeeinwirkung können zu einer erhöhten Hautpermeabilität führen. Bei Anwendung von **Buprenorphin AWD® Matrix** 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 **Buprenorphin AWD® Matrix** auf evtl. verstärkte Opioidreaktionen geachtet werden.

Doping

Die Anwendung von **Buprenorphin AWD® Matrix** kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von **Buprenorphin AWD® Matrix** als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Gabe von MAO-Hemmstoffen innerhalb der letzten 14 Tage vor einer Gabe des Opioids Pethidin sind lebensbedrohliche Wechselwirkungen beobachtet worden, die das Zentralnervensystem sowie Atmungs- und Kreislauffunktion betrafen. Dieselben Wechselwirkungen mit MAO-Hemmstoffen sind bei **Buprenorphin AWD® Matrix** nicht auszuschließen (siehe Abschnitt 4.3).

Bei gemeinsamer Anwendung von **Buprenorphin AWD® Matrix** mit anderen Opioiden, Anästhetika, Hypnotika, Sedativa, Antidepressiva, Neuroleptika und generell mit Arzneimitteln, die dämpfende Wirkungen auf Atmung und zentrales Nervensystem haben, kann es zur gegenseitigen Verstärkung von ZNS-Effekten kommen. Dies gilt auch für die Anwendung mit Alkohol.

Bei gemeinsamer Anwendung mit CYP 3A4 Inhibitoren oder Induktoren kann die Effektivität von **Buprenorphin AWD® Matrix** gesteigert (Inhibitoren) oder gemindert (Induktoren) sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von **Buprenorphin AWD® Matrix** 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 **Buprenorphin AWD® Matrix** während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Buprenorphin wird beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden.

Studien an Ratten haben gezeigt, dass Buprenorphin die Laktation hemmen kann.

Buprenorphin AWD® Matrix sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Buprenorphin AWD® Matrix kann auch bei bestimmungsgemäßen Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt insbesondere im Zusammenwirken mit anderen zentral wirksamen Mitteln, einschließlich Alkohol, Tranquilizer, Sedativa und Hypnotika.

Patienten, die **Buprenorphin AWD® Matrix Transdermales Pflaster** anwenden, sollten währenddessen und bis zu 24 Stunden

nach der Entfernung des transdermalen Pflasters kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach der Anwendung von **Buprenorphin AWD® Matrix** in klinischen Studien und im Rahmen der Produktüberwachung berichtet.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)
Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
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.

Herz- und Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Beeinflussung der Kreislaufregulation (wie Hypotonie oder in seltenen Fällen Kreislaufkollaps)
Selten: Hitzegefühl

Erkrankungen des Nervensystems

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

Augenerkrankungen

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

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Sehr selten: Ohrschmerz

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 Nieren- und Harnwege

Gelegentlich: Harnverhaltung, Miktionsstörungen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Erytheme, Juckreiz
Häufig: Exantheme, Schwitzen
Gelegentlich: Ausschlag
Selten: Urtikaria
Sehr selten: Pusteln, Bläschen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Appetitverlust

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Ödeme, Müdigkeit
Gelegentlich: Abgeschlagenheit
Selten: Entzugerscheinungen, Reaktionen am Verabreichungsort
Sehr selten: Brustschmerz

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: schwere allergische Reaktionen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Erektionsschwäche

Psychiatrische Erkrankungen

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

Sojabohnenöl kann sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

In einigen Fällen traten verzögert allergische Reaktionen mit deutlichen Entzündungszeichen auf. In diesen Fällen sollte die Behandlung mit **Buprenorphin AWD® Matrix** beendet werden.

Buprenorphin hat ein geringes Abhängigkeitsrisiko. Nach Absetzen von **Buprenorphin AWD® Matrix** sind Entzugssymptome unwahrscheinlich, da Buprenorphin sehr langsam von den Opiatrezeptoren dissoziiert und die Buprenorphin-Konzentrationen im Serum kontinuierlich abnehmen (gewöhnlich über einen Zeitraum von 30 Stunden nach Entfernen des letzten transdermalen Pflasters). Nach Langzeitanwendung von **Buprenorphin AWD® Matrix** können Entzugssymptome wie bei Opiatentzug jedoch nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Zur Symptomatik gehören Unruhe, Angst, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinesie, Zittern und Magen-Darmstörungen.

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 **Buprenorphin AWD® Matrix 70 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster** ist um das 6-fache niedriger als nach intravenöser Applikation der therapeutischen Dosis von 0,3 mg Buprenorphin.

Symptome

Grundsätzlich treten nach einer Überdosis Buprenorphin ähnliche Symptome auf, wie sie auch bei anderen zentralwirksamen Analgetika (Opiode) zu erwarten sind. Sie umfassen Atemdepression, Sedierung, Somnolenz, Übelkeit, Erbrechen, Kreislaufkollaps und ausgeprägte Miosis.

Behandlung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opiode, Oripavin-Derivate.
ATC-Code: N02AE01

Buprenorphin ist ein stark wirksames Opioid mit agonistischer Aktivität am μ -Opioidrezeptor und antagonistischer Aktivität am kappa-Opioidrezeptor. Die Eigenschaften von Buprenorphin scheinen vergleichbar mit denen von Morphin, die Substanz weist jedoch spezifische pharmakologische und klinische Besonderheiten auf.

Darüber hinaus muss der Einfluss zahlreicher Faktoren wie z. B. Indikation, klinische Situation, Applikationsweg und interindividuelle Variabilität auf die analgetische Wirksamkeit bei einem Vergleich verschiedener Analgetika berücksichtigt werden.

In der täglichen klinischen Praxis werden unterschiedliche Opiode mittels einer relativen Potenz eingeordnet, obwohl dies eine Vereinfachung darstellt.

Die Nebenwirkungen sind denen anderer starker Opioid-Analgetika vergleichbar. Das Abhängigkeitspotential von Buprenorphin scheint niedriger als das von Morphin.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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. $\frac{2}{3}$ des Wirkstoffs werden unverändert mit den Fäzes ausgeschieden und $\frac{1}{3}$ als Konjugate von unverändertem oder dealkyliertem Buprenorphin über die Harnwege. Es gibt Hinweise auf einen enterohepatischen Kreislauf.

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 Anwendung kumulierte Buprenorphin offenbar im Gastrointestinaltrakt des Fötus – vermut-

lich aufgrund der biliären Ausscheidung, da der enterohepatische Kreislauf nicht entwickelt ist.

Eigenschaften von **Buprenorphin AWD® Matrix** bei gesunden Probanden

Nach Applikation von **Buprenorphin AWD® Matrix** wird Buprenorphin über die Haut aufgenommen. Die kontinuierliche Abgabe von Buprenorphin in den Kreislauf erfolgt durch kontrollierte Freisetzung aus dem anhaftenden Polymer-Matrixsystem.

Nach der ersten Applikation von **Buprenorphin AWD® Matrix** steigt die Buprenorphin-Konzentration im Plasma langsam an und erreicht die minimal-effektive Konzentration von 100 pg/ml nach 4 bis 12 Stunden. In Studien an Probanden mit **Buprenorphin AWD® Matrix 35 Mikrogramm/h** wurde eine durchschnittliche maximale Konzentration C_{max} von 273 pg/ml und eine durchschnittliche t_{max} von 34 h ermittelt; bei Studien mit **Buprenorphin AWD® Matrix 70 Mikrogramm/h** wurde eine durchschnittliche maximale Konzentration C_{max} von 425 pg/ml und eine durchschnittliche t_{max} von 29 h ermittelt.

Nach Entfernen von **Buprenorphin AWD® Matrix** fielen die Buprenorphin-Konzentrationen im Plasma kontinuierlich ab mit einer Halbwertszeit von etwa 25 Stunden (im Mittel 24–27 Stunden). Die kontinuierliche Resorption von Buprenorphin aus dem Hautdepot führt zu einer langsameren Elimination als nach intravenöser Gabe.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Standarduntersuchungen zur Toxikologie ergaben keine Hinweise auf ein besonderes Gefahrenpotential für den Menschen. In Studien mit wiederholter Gabe von Buprenorphin bei Ratten wurde eine reduzierte Körpergewichtszunahme beobachtet.

Studien zur Fertilität und allgemeinen Reproduktionsfähigkeit an Ratten zeigten keine nachteiligen Effekte. Untersuchungen an Ratten und Kaninchen haben Hinweise auf Fetotoxizität und einen erhöhten Postimplantationsverlust ergeben.

Studien an Ratten haben ein vermindertes intrauterines Wachstum, Entwicklungsverzögerungen einiger neurologischer Funktionen und eine hohe peri-postnatale Sterblichkeit der Neugeborenen nach Behandlung der Muttertiere während der Trächtigkeit bzw. der Laktation ergeben.

Es liegen Hinweise vor, dass Geburtsschwierigkeiten und eine reduzierte Milchproduktion zu diesen Effekten beigetragen haben. Anzeichen für Embryotoxizität einschließlich Teratogenität gab es weder bei Ratten noch bei Kaninchen.

Untersuchungen in-vitro und in-vivo zum mutagenen Potenzial von Buprenorphin zeigten keine klinisch relevanten Effekte.

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

Die vorhandenen toxikologischen Daten weisen nicht auf ein allergisierendes Potenzial der sonstigen Bestandteile der transdermalen Pflaster hin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Aloe-vera-Blätter, FE mit raffiniertem Sojabohnenöl und all-rac-alpha-Tocopherolacetat (Ph.Eur.)

Trägerschicht: Pigmentiertes Polyethylen, Thermoplastisches Harz und aluminiumbedampftes Polyester

Wirkstoffhaltige adhäsive Matrix: Styrol-Butadien-Styrol (SBS) und Poly(butadien-block-styrol) (11,3:17), mit Klebstoff und Antioxidans (gelöst in Toluol und Heptan)

Schutzfolie mit Abziehhilfe: Polyester, einseitig silikonisiert (wird vor dem Aufkleben abgezogen)

Blaue Drucktinte

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jedes transdermale Pflaster ist mit einer losen silikonisierten PETP Folie bedeckt und einzeln in einem Beutel versiegelt.

Kindergesicherte PETP/Aluminium/PE-Beutel. Die Packungen enthalten 4, 5, 8, 10, 16 oder 20 einzeln versiegelte transdermale Pflaster.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Große Mengen an Buprenorphin verbleiben auch nach der Benutzung im transdermalen Pflaster. Daher müssen benutzte transdermale Pflaster mit der Klebefläche nach innen zusammengeklappt und entsorgt oder wieder in die Apotheke zurück gebracht werden. Jedes nicht benutzte Arzneimittel sollte weggeworfen oder zurück in die Apotheke gebracht werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Buprenorphin AWD® Matrix
35 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster
88453.00.00

Buprenorphin AWD® Matrix
52,5 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster
88454.00.00

Buprenorphin AWD® Matrix
70 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster
88455.00.00



9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
18. Juni 2013

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt