

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TEMGESIC® Ampullen, 0,3 mg, Injektionslösung
 TEMGESIC® sublingual, 0,2 mg, Sublingualtablette
 TEMGESIC® forte sublingual, 0,4 mg, Sublingualtablette

Wirkstoff: Buprenorphinhydrochlorid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

TEMGESIC® Ampullen

1 Ampulle mit 1 ml Injektionslösung enthält 0,324 mg Buprenorphinhydrochlorid, entsprechend 0,3 mg Buprenorphin.

TEMGESIC® sublingual

1 Sublingualtablette enthält 0,216 mg Buprenorphinhydrochlorid, entsprechend 0,2 mg Buprenorphin.

TEMGESIC® forte sublingual

1 Sublingualtablette enthält 0,432 mg Buprenorphinhydrochlorid, entsprechend 0,4 mg Buprenorphin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung bzw. Sublingualtabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

TEMGESIC® wird angewendet bei starken und sehr starken Schmerzzuständen, z. B. nach Operationen und Verletzungen, bei Herzinfarkt und Tumoren.

Keine Anwendungsgebiete für TEMGESIC® sind Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Migräne oder andere Schmerzzustände, die mit peripher wirkenden Analgetika und/oder mit Spasmolytika behandelt werden können.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung von TEMGESIC® sollte grundsätzlich der Stärke der Schmerzen und der individuellen Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden.

Injektionslösung TEMGESIC® Ampullen:

Als Einzeldosis empfiehlt sich bei **Erwachsenen** die Gabe des Inhaltes 1 TEMGESIC® Ampulle (0,3 mg Buprenorphin). Bei älteren und leichtgewichtigen Patienten reicht häufig schon die Injektion ½ TEMGESIC® Ampulle (0,15 mg Buprenorphin; entsprechend 2–3 µg/kg Körpergewicht) zur Schmerzlinderung aus.

Der Wirkungseintritt erfolgt innerhalb von 30 Minuten nach intramuskulärer und innerhalb weniger Minuten nach intravenöser Gabe.

Die Wirkung hält im Allgemeinen 6 bis 8 Stunden an.

Falls erforderlich, kann der Inhalt 1 TEMGESIC® Ampulle (0,3 mg Buprenorphin) alle 6 bis 8 Stunden injiziert werden.

Bei **Kindern** können TEMGESIC® Ampullen i. m. oder i. v. angewendet werden, wobei sich die Dosierung nach dem Körpergewicht richtet:

Tabelle 1. Dosierung bei Kindern

Körpergewicht	Ø Berechnung	Einzeldosis	Max. Einzeldosis
16–25 kg	20 kg × 4,5 µg	~ 0,10 mg Buprenorphin = 1/3 Amp.	0,18 mg Buprenorphin = 2/3 Amp.
25–37,5 kg	32 kg × 4,5 µg	~ 0,15 mg Buprenorphin = 1/2 Amp.	0,29 mg Buprenorphin = 1 Amp.
37,5–50 kg	44 kg × 4,5 µg	~ 0,20 mg Buprenorphin = 2/3 Amp.	0,40 mg Buprenorphin = 1 1/3 Amp.

Es können 3–6 µg Buprenorphin/kg Körpergewicht, bei unzureichender Wirkung maximal bis 9 µg Buprenorphin/kg Körpergewicht alle 6 bis 8 Stunden verabreicht werden. Tabelle 1 zeigt die Berechnung durchschnittlicher Einzel- und Höchstdosen.

Siehe oben stehende Tabelle 1

Grundsätzlich ist ein geeignetes individuelles Dosisintervall auf der Basis der klinischen Beobachtung des Kindes zu ermitteln.

Sublingualtabletten:

Als Einzeldosis empfiehlt sich bei Patienten mit einem Körpergewicht von über 45 kg die Gabe von 1–2 Sublingualtabletten TEMGESIC® sublingual bzw. 1 Sublingualtablette TEMGESIC® forte sublingual, entsprechend 0,2–0,4 mg bzw. 0,4 mg Buprenorphin. Nach sublingualer Applikation tritt die Wirkung gewöhnlich nach 30 Minuten ein. Die Wirkdauer beträgt im Mittel 6 bis 8 Stunden.

Falls erforderlich, können 1–2 Sublingualtabletten TEMGESIC® sublingual bzw. 1 Sublingualtablette TEMGESIC® forte sublingual (0,2–0,4 mg Buprenorphin) alle 6 bis 8 Stunden verabreicht werden.

Bei starken chronischen Schmerzen sollte TEMGESIC® sublingual der Schmerzintensität angepasst und regelmäßig nach festem Zeitschema – entsprechend der Wirkdauer – verabreicht werden.

Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 35 kg und 45 kg sollten als Einzeldosis 1 Sublingualtablette TEMGESIC® sublingual (0,2 mg Buprenorphin) erhalten, bei Bedarf alle 6 bis 8 Stunden. Dies entspricht einer durchschnittlichen Einzeldosis von 5 µg/kg Körpergewicht.

Die Sublingualtabletten sind nicht teilbar. Patienten unter 35 kg Körpergewicht sollten daher TEMGESIC® Ampullen injiziert bekommen.

Patienten mit Leberinsuffizienz:

Buprenorphin wird in der Leber metabolisiert. Ausmaß und Dauer seiner Wirkung können bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verändert sein. Deshalb sollte die Dosis von TEMGESIC® bei diesen Patienten entsprechend reduziert werden.

Art der Anwendung

Injektionslösung:

Der Inhalt der Ampullen kann intramuskulär oder langsam intravenös (über mindestens 2 Minuten) injiziert werden.

Da die versehentliche intraarterielle Anwendung von Präparaten, die nicht ausdrücklich zur intraarteriellen Therapie empfohlen werden, zu Schäden führen kann, weisen wir vorsorglich darauf hin, dass die Applikation der Injektionslösung nach der angegebenen Vorschrift gewährleistet sein muss.

Sublingualtabletten:

Die Sublingualtabletten werden unter die Zunge gelegt und lösen sich dort innerhalb von 5 bis 10 Minuten auf. Bei sehr trockener Mundschleimhaut können einige Tropfen Flüssigkeit den Lösungsvorgang beschleunigen.

Die Sublingualtabletten dürfen nicht gekaut, gekaut oder geschluckt werden.

Ambulante Patienten sollten zu Beginn der Behandlung während und für 1 bis 2 Stunden nach der Verabreichung von TEMGESIC® ruhen.

TEMGESIC® darf nicht länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn eine länger dauernde Schmerzbehandlung erforderlich ist, sollte regelmäßig und in kurzen Abständen überprüft werden (ggf. durch Anwendungspausen), ob und in welcher Dosis TEMGESIC® weiter gegeben werden kann. Über eine längerfristige Verabreichung von TEMGESIC® bei Kindern liegen bisher keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vor.

4.3 Gegenanzeigen

TEMGESIC® darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen Buprenorphin, zentral wirksame Analgetika oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels (siehe Abschnitt 6.1),
- bei opioidabhängigen Patienten und zur Drogensubstitution,
- bei schwerer Ateminsuffizienz,
- bei schwerer Leberinsuffizienz,

TEMGESIC® Ampullen dürfen nicht bei Kindern unter einem Jahr, TEMGESIC® sublingual und TEMGESIC® forte sublingual nicht bei Kindern unter 6 Jahren angewendet werden. Darüber hinaus darf TEMGESIC® sublingual nicht bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 35 kg und TEMGESIC® forte sublingual nicht bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 45 kg angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Atemdepression

Wie bei anderen stark wirksamen Opioiden kann innerhalb des empfohlenen Dosisbereichs bei Patienten unter therapeutischen Dosen von Temgesic eine klinisch bedeutsame Atemdepression auftreten. Temgesic ist mit Vorsicht bei Patienten mit beeinträchtigter Atemfunktion (z. B. chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Asthma, Cor pulmonale, verringerte Atemreserve, Hypoxie, Hyperkapnie oder vorbestehende Atemdepression) anzuwenden. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Temgesic Patienten verabreicht wird, die Arzneimittel mit zentral dämpfender/atemdepressiver Wirkung ge-

genwärtig einnehmen oder vor kurzem angewendet haben (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten mit körperlichen und/oder den oben genannten pharmakologischen Risikofaktoren ist eine Überwachung erforderlich, und es kann eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden.

Abhängigkeit

Buprenorphin ist ein partieller μ (μ)-Opiat-rezeptor-Agonist und die chronische Anwendung kann zu einer Abhängigkeit vom Opioid-Typ führen. Kontrollierte Studien beim Menschen und bei Tieren zeigen, dass Buprenorphin ein geringeres Abhängigkeitspotential als Opioid-Vollagonisten wie z. B. Morphin hat.

Ein abruptes Absetzen der Behandlung nach chronischer Anwendung wird nicht empfohlen, da es zu einem verzögert auftretenden Entzugssyndrom kommen kann. Entzugssymptome sind u. a. Erregtheit, Angstzustände, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinesie, Tremor und gastrointestinale Störungen.

Bei hierfür empfänglichen Patienten kann eine Abhängigkeit zur Selbstmedikation des Arzneimittels führen, obwohl die Schmerzzustände nicht länger bestehen. Patienten dürfen die vom Arzt verordnete Dosierung von Temgesic nicht überschreiten und es ist ihnen dringend anzuraten, mit ihrem Arzt in Verbindung zu treten, wenn gegenwärtig weitere verschreibungspflichtige Arzneimittel angewendet oder für die künftige Anwendung verordnet werden.

Anwendung bei opioidabhängigen Patienten
Buprenorphinhaltige Analgetika können bei opioidabhängigen Patienten, die Opioid-Vollagonisten wie Methadon oder Heroin erhalten, Entzugssymptome hervorrufen.

In gleicher Weise sollte Temgesic als Analgetikum nur mit Vorsicht bei Personen verschrieben werden, die bekannterweise Missbrauch betreiben oder bei Patienten mit Opioidabhängigkeit in der Anamnese. Beim Menschen wurden mit Buprenorphin geringe euphorisierende Wirkungen beobachtet. Dies könnte dazu führen, dass das Präparat zu einem gewissen Grad missbräuchlich angewendet wird. Der gegenwärtig bestehende Ausprägungsgrad der Abhängigkeit sollte bei Patienten mit nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch und Missbrauch von Opioiden in der Anamnese vor einer Behandlung mit Temgesic beurteilt werden.

Beeinträchtigte Leberfunktion

In einer Postmarketingstudie wurde die Auswirkung einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Buprenorphin untersucht. Da Buprenorphin vorwiegend in der Leber metabolisiert wird, wurden bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung erhöhte Plasmaspiegel festgestellt. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer durch erhöhte Buprenorphinkonzentration verursachte Toxizität oder Überdosierung überwacht werden. Buprenorphin sollte bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz ist die Anwendung von Buprenorphin kontraindiziert.

Es wurde nachgewiesen, dass Buprenorphin den Druck im Gallengang in ähnlichem Um-

fang erhöht wie andere Opioidanalgetika, so dass eine Gabe bei Patienten mit Erkrankungen der Gallenwege mit Vorsicht erfolgen muss.

Nierenfunktionsstörung

Die Ausscheidung über die Niere kann verzögert sein, da ungefähr 30 % der gegebenen Dosis über die Nieren ausgeschieden werden.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kommt es zu einer Anreicherung von Buprenorphin-Metaboliten. Bei der Behandlung von Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion oder schwerer Niereninsuffizienz ist besondere Vorsicht angezeigt (CLcr < 30 ml/min).

Anwendung bei ambulanten Patienten

Buprenorphin kann die mentalen oder körperlichen Fähigkeiten beeinträchtigen, die für potentiell gefährliche Tätigkeiten erforderlich sind, wie z. B. Steuern eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen. Die Patienten sind entsprechend zu warnen.

Kardiovaskuläre Wirkungen

Buprenorphin kann bei einigen Patienten eine geringe Senkung der Pulsfrequenz und des Blutdrucks hervorrufen. Wie andere Opiode kann Buprenorphin bei ambulanten Patienten eine orthostatische Hypotonie hervorrufen.

Kopfverletzungen und erhöhter intrakranieller Druck

Wie andere stark wirksame Opiode kann Buprenorphin möglicherweise den Liquor-druck erhöhen und sollte mit Vorsicht bei Patienten mit Kopfverletzungen, intrakraniellen Läsionen und anderen Zuständen mit möglicher Erhöhung des Liquordrucks angewendet werden. Dieser Effekt in Kombination mit der atemdepressiven Wirkung kann bei Patienten mit Kopfverletzungen deutlich verstärkt sein. Da Buprenorphin auch Miosis und Veränderungen des Bewusstseinszustands verursachen kann, kann der klinische Verlauf bei Patienten mit Kopfverletzungen verschleiert und die Beurteilung des Krankheitsbildes erschwert werden.

Akute abdominale Erkrankungen

Wie bei anderen μ -Opioidrezeptor-Agonisten könnte die Gabe von Buprenorphin die Diagnose und den Verlauf bei Patienten mit akuten abdominalen Erkrankungen verschleiern.

Allgemeine Warnhinweise für die Arzneimittelklasse der Opiode

Bei Patienten mit folgenden Erkrankungen ist eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung erforderlich:

- Myxödem oder Hypothyreoidismus
- Nebenniereninsuffizienz (z. B. Morbus Addison)
- ZNS-Depression oder Koma
- toxische Psychosen
- Prostatahypertrophie oder Harnleiterstenose
- akute Alkoholkrankheit
- Delirium tremens
- Kyphoskoliose mit restriktiven Atemwegsstörungen
- Vorsicht bei älteren oder geschwächten Patienten und bei Patienten, die erst kürzlich mit Narkoanalgetika behandelt wurden

Die gleichzeitige Einnahme von Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) kann, ausgehend von der Erfahrung mit Morphin, zu einer Verstärkung der Wirkung von Opioiden führen (siehe Abschnitt 4.5).

Hereditäre Galactoseintoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-/Galactose-Malabsorption

TEMGESIC® sublingual und TEMGESIC® forte sublingual enthalten Lactosemonohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-/Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht verwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine Abnahme der Leberdurchblutung, die durch bestimmte Allgemeinanästhetika (z. B. Halothan) und andere Arzneimittel induziert werden kann, kann die hepatische Elimination von Buprenorphin verlangsamen. Da die hepatische Elimination bei der Gesamtclearance von Buprenorphin eine relativ große Rolle (~ 70 %) spielt, können bei der Anwendung zusammen mit Anästhetika wie Halothan niedrigere Initialdosen und eine vorsichtige Dosistitration erforderlich sein.

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von TEMGESIC® zusammen mit:

Alkoholischen Getränken oder alkoholhaltigen Arzneimitteln

Buprenorphin sollte nicht zusammen mit alkoholischen Getränken oder Alkohol enthaltenden Arzneimitteln eingenommen werden. Durch Alkohol wird die sedierende Wirkung von Buprenorphin verstärkt (siehe Abschnitt 4.7).

Benzodiazepinen

Es traten einige Todesfälle und Koma auf, wenn Suchtkranke gleichzeitig Buprenorphin und Benzodiazepine missbräuchlich anwendeten. Diese Kombination kann eine zentral ausgelöste Atemdepression verstärken und ist potenziell lebensbedrohlich.

Von respiratorischem und kardiovaskulärem Kollaps wurde bei Patienten berichtet, die mit therapeutischen Dosen von Diazepam und analgetischen Dosen von Buprenorphin behandelt wurden. Folglich sollten Dosen begrenzt werden und diese Kombination muss insbesondere in den Fällen vermieden werden, in denen ein Missbrauchsrisiko besteht. Patienten dürfen Benzodiazepine nur wie ärztlich verordnet gleichzeitig mit diesem Arzneimittel anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Anderen zentral dämpfenden Substanzen

Bei Einnahme zusammen mit Buprenorphin kann die dämpfende Wirkung auf das Zentralnervensystem verstärkt werden. Das verminderte Niveau der Aufmerksamkeit kann dazu führen, das das Lenken eines Fahrzeugs und die Nutzung von Maschinen gefährlich werden.

Zu den zentral dämpfenden Substanzen zählen andere Opioid-Derivate (wie z. B. Methadon, Analgetika, Antitussiva), Anästhetika, Phenothiazine, andere Tranquilizer und sedierende Schlafmittel, bestimmte Antidepressiva, sedierende H1-Rezeptor-antagonisten, Barbiturate, andere Anxiolytika

als Benzodiazepine, Neuroleptika, Clonidin und verwandte Substanzen.

Naltrexon

Naltrexon ist ein Opioidantagonist, der die pharmakologischen Wirkungen von Buprenorphin blockieren kann. Bei Patienten, die eine physische Abhängigkeit gegenüber Buprenorphin entwickelt haben, sollte die gleichzeitige Anwendung von Naltrexon und Buprenorphin aufgrund der potenziellen Wechselwirkung, die eine wirksame Schmerzbehandlung verhindert und zu plötzlich einsetzenden Opioidentzugssymptomen führen kann, vermieden werden.

Weiteren Opioidanalgetika

Die schmerzhemmende Wirkung vollagonistischer Opiode könnte durch kompetitive Rezeptorblockade durch den partiellen Agonisten Buprenorphin beeinträchtigt werden. Bei Patienten, die eine physische Abhängigkeit von Vollagonisten entwickelt haben, könnte die Gabe des partiellen Agonisten Buprenorphin Entzugssymptome hervorrufen (siehe auch „Anwendung bei opioidabhängigen Patienten“, Abschnitt 4.4.).

CYP3A4-Inhibitoren

Nachdem der Metabolismus von Buprenorphin über das Isozym CYP3A4 erfolgt, könnte die gleichzeitige Gabe von CYP3A4-Inhibitoren zu einer herabgesetzten Clearance von Buprenorphin führen. In einer Studie zur Wechselwirkung von Buprenorphin und Ketoconazol wurden erhöhte Konzentrationen an Buprenorphin und Norbuprenorphin gemessen. Eine engmaschige Überwachung ist daher bei Patienten erforderlich, die Buprenorphin gleichzeitig mit CYP3A4-Inhibitoren wie Macrolid-Antibiotika (z. B. Erythromycin), Antimykotika der Azol-Klasse (z. B. Ketoconazol), Gestoden, Triacetyloleandomycin oder HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Indinavir, Saquinavir und Atazanavir) erhalten. Vorsicht ist angeraten bei der Gabe von TEMGESIC® an Patienten, die diese Arzneimittel anwenden, und es sollten gegebenenfalls Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden.

CYP3A4-Induktoren

CYP3A4-Induktoren wie Phenobarbital, Rifampicin, Carbamazepin und Phenytoin, induzieren den Metabolismus und können zu einer erhöhten Clearance von Buprenorphin führen. Vorsicht ist angeraten bei der Gabe von TEMGESIC® an Patienten, die diese Arzneimittel anwenden, und es sollten gegebenenfalls Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden.

Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern)

Ausgehend von der Erfahrung mit Morphin ist eine Wirkungssteigerung von Opioiden möglich (siehe Abschnitt 4.4.).

In einem Fall wurde über eine mögliche Interaktion von intravenös verabreichtem TEMGESIC® und Phenprocoumon berichtet, die zur Purpura führte.

Bislang wurden keine erwähnenswerten Wechselwirkungen mit Kokain beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden und kontrollierten Studien zu Schwangeren vor. Niedrig dosierte Buprenorphin-Präparate sollten während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus überwiegt.

Gegen Ende der Schwangerschaft kann die Gabe hoher Dosen auch nach kurzer Anwendungsdauer zu einer Atemdepression des Neugeborenen führen.

Während des letzten Schwangerschaftstrimesters kann die chronische Anwendung von Buprenorphin für ein Entzugssyndrom bei Neugeborenen verantwortlich sein.

Buprenorphin darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Analyse unbedingt erforderlich erscheint. Dabei muss eine engmaschige Überwachung der Schwangeren, des Fetus und des Neugeborenen durch den Arzt erfolgen.

Stillzeit

Da Buprenorphin und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen, sollte Buprenorphin nicht während der Stillzeit angewendet werden.

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

Buprenorphin hat bei bestimmungsgemäßem Gebrauch geringen bis moderaten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Das Arzneimittel kann Benommenheit, Schwindel oder einer Beeinträchtigung des Denkens verursachen, insbesondere bei Therapieeinleitung und Dosisanpassung. Diese Wirkung kann sich verstärken, wenn Buprenorphin gleichzeitig mit Alkohol oder Mitteln angewandt wird, die eine dämpfende Wirkung auf das zentrale Nervensystem haben (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, in welchen Fällen ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von schweren Maschinen beeinträchtigt sein kann.

4.8 Nebenwirkungen

4.8.1 Daten aus klinischen Studien

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung von TEMGESIC® ist Müdigkeit. Schlaf, aus dem der Patient leicht geweckt werden kann, tritt vor allem bei Anwendung in der postoperativen Phase auf. In klinischen Studien wurden als sehr häufig auftretende Nebenwirkungen Sedierung, Vertigo, Schwindelgefühl und Übelkeit beobachtet.

Tabelle der Nebenwirkungen

In Tabelle 2 auf Seite 4 sind die in klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen aufgeführt. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

4.8.2 Daten nach Markteinführung

Tabelle der Nebenwirkungen

In Tabelle 3 auf Seite 5 folgt eine Liste der am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die während der Marktbeobachtung nach Inverkehrbringen gemeldet wurden. Eingeschlossen sind Ereignisse, die in mindestens 1 % der Berichte von medizinischen Fachkräften gemeldet und als erwartet eingestuft wurden. Schwerwiegende Nebenwirkungen wie anaphylaktischer Schock, Bronchospasmen und angioneurotisches Ödem traten mit unbekannter Häufigkeit auf und wurden ebenfalls in Tabelle 3 aufgenommen.

Bei der Anwendung von Buprenorphin zur Substitutionstherapie wurden darüber hinaus folgende Nebenwirkungen beobachtet: **Nervensystem:** Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit; **Herz-Kreislaufsystem:** Ohnmacht, Blutdruckabfall; **Respirationstrakt:** Atemdepression; **Leber:** Lebernekrose und Hepatitis.

Initial kann es nach der Anwendung von TEMGESIC® zu Kreislaufregulationsstörungen kommen.

Bei der Anwendung von TEMGESIC® Ampullen kann es zu Hautreaktionen an der Injektionsstelle kommen.

Bei Anwendung von TEMGESIC® sublingual und forte sublingual kann es zu lokaler Reizung der Mundschleimhaut (teilweise mit Geschwürbildung und Blutungsneigung) kommen.

Bei opioidabhängigen Patienten kann die erste Anwendung von Buprenorphin zu Entzugssymptomen führen, die mit denen bei der Anwendung von Naloxon vergleichbar sind.

Das Sicherheitsprofil von TEMGESIC® bei Kindern ist vergleichbar mit dem bei Erwachsenen.

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

Buprenorphin hat aufgrund seiner partiellen Opioid-agonistischen/antagonistischen Eigenschaften eine hohe Sicherheitsbreite. Besonders bei nichttoleranten Personen (v. a. Kindern) können jedoch bereits bedrohliche Vergiftungen (Intoxikationen) durch therapeutische Dosen hervorgerufen werden. Auch wenn die antagonistische Aktivität von Buprenorphin sich bei Dosen manifestieren kann, die etwas über dem empfohlenen

Tabelle 2. In klinischen Studien beobachtete Nebenwirkungen (kategorisiert nach Systemorganklassen)

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)
Erkrankungen des Immunsystems			Allgemeine (systemische) Überempfindlichkeitsreaktionen		Anaphylaktischer Schock
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				Verminderter Appetit	
Psychiatrische Erkrankungen			Verwirrheitszustände, Euphorische Stimmung, Nervosität, Depression, Psychotische Störung, Halluzination, Depersonalisierung, Desorientierung, Dysphorie, Agitation		
Erkrankungen des Nervensystems	Sedierung, Schwindel, Ermüdung, Insomnie, Benommenheit	Kopfschmerzen	Dysarthrie, Parästhesie, Koma, Tremor, Erschöpfung, Mundtrockenheit, verwaschene Sprache, Spasmen, fehlende Muskelkoordination	Krampfanfälle, Anomale Koordination	
Augenerkrankungen		Miosis	Verschwommenes Sehen, Doppeltsehen, Beeinträchtigung des Sehvermögens, Konjunktivitis		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Drehschwindel		Tinnitus		
Herzerkrankungen			Tachykardie, Bradykardie, Cyanose, Atrioventrikulärer Block zweiten Grades		
Gefäßerkrankungen		orthostatische Hypotonie	Hypertonie Blässe		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Hypoventilation, Atemdepression	Dyspnoe (Atemnot), Apnoe (Atemstillstand)		Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen	Obstipation, Dyspepsie, Flatulenz, Diarrhoe, Appetitlosigkeit		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hyperhidrose	Juckreiz, Hautausschlag, Parästhesie, Blässe, Urtikaria		Angioneurotisches Ödem (Quincke-Ödem)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Miktionsbeschwerden, Harnretention		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Asthenie, Unwohlsein, Hitzegefühl		

therapeutischen Bereich liegen, könnten Dosen im empfohlenen therapeutischen Bereich unter gewissen Umständen eine klinisch bedeutsame Atemdepression hervorrufen (siehe Abschnitt 4.4).

Symptome

Symptome einer übermäßigen Buprenorphin-Wirkung sind durch Beschwerden wie „sich komisch fühlen“, schlechte Konzentrationsfähigkeit, Schläfrigkeit und möglicherweise Schwindelgefühl im Stehen gekennzeichnet. Zu den Manifestationen einer akuten Überdosierung zählen Miosis, Sedierung, Hypotonie, Atemdepression (Verringerung der Atemfrequenz und/ oder des Atemvolumens, Cheyne-Stokes-Atmung, Zyanose), extreme Schläfrigkeit, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma, Erschlaffung der Skelettmuskulatur, feuchtkalte Haut und Bradykardie. Übelkeit und Erbrechen können auftreten. Das eine Intervention erfordernde Leitsymptom ist eine Atemdepression, die zu Atemstillstand und Tod führen könnte.

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung ist der kardiale und respiratorische Zustand des Patienten engmaschig zu überwachen und es sind entsprechende unterstützende Maßnahmen einzuleiten: Nach einer standardmäßigen Intensivversorgung sind die Symptome der Atemdepression zu behandeln. Offene Atemwege und unterstützende oder kontrollierte künstliche Beatmung müssen sichergestellt werden. Bei Erbrechen ist darauf zu achten, dass es zu keiner Aspiration des Erbrochenen kommt. Der Patient sollte in eine Einrichtung verbracht werden, die mit einer kompletten Apparatur zur Wiederbelebung ausgerüstet ist.

Die Anwendung eines Opioidantagonisten, d.h. Naloxon, wird trotz des im Vergleich zur Wirkung bei Opioid-Vollagonisten möglicherweise mäßigen Effekts bei der Behandlung der Atemsymptome durch Buprenorphin empfohlen.

Naloxon könnte zur Behebung der durch Buprenorphin hervorgerufenen Atemdepression nicht wirksam sein. Daher sollte die

primäre Behandlung der Überdosierung die Wiederherstellung einer angemessenen Atemtätigkeit, im Bedarfsfall durch mechanische Unterstützung, sein.

Bei der Festlegung der Behandlungsdauer und der medizinischen Überwachung, die zur Behebung der Auswirkungen einer Überdosierung erforderlich sind, ist die lange Wirkdauer von Buprenorphin zu berücksichtigen. Naloxon kann schneller als Buprenorphin ausgeschieden werden, was zu einem erneuten Auftreten der zuvor kontrollierten Symptome der Buprenorphin-Überdosierung führen kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: stark wirkendes Analgetikum, partieller Opioidrezeptoragonist

ATC-Code: N02A E01

**Tabelle 3: Spontan gemeldete Nebenwirkungen
(kategorisiert nach Systemorganklassen)**

Systemorganklasse	Bevorzugter Begriff
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktischer Schock*
Psychiatrische Erkrankungen	Verwirrheitszustände, Arzneimittelabhängigkeit, Halluzination
Erkrankungen des Nervensystems	Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen
Gefäßerkrankungen	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Atemdepression, Bronchospasmus*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Juckreiz, Hautausschlag, Hyperhidrose, Angioneurotisches Ödem *
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Unwirksamkeit des Arzneimittels, Arzneimittelwechselwirkung, Erschöpfung

* Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungsmeldungen beträgt weniger als 1 % der Meldungen während der Marktbeobachtung

Buprenorphin ist ein starkes, zentral wirkendes Analgetikum mit opioidagonistischen und -antagonistischen Eigenschaften. Die analgetische Wirkung beruht auf der Interaktion mit spezifischen Opioidrezeptoren (im Wesentlichen μ -Rezeptoren) im Zentralnervensystem. Die lange Wirkdauer von 6–8 Stunden wird durch die langsame Dissoziation des Buprenorphin vom Rezeptor sowie durch die begrenzte Aufhebbarkeit der Wirkung durch Morphin-Antagonisten aufgrund der hohen Affinität von Buprenorphin zum Rezeptor erklärt. Buprenorphin kann einen Abfall oder – selten – auch einen Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck verursachen und wirkt außerdem antitussiv und atemdepressorisch. Wird Buprenorphin nach reinen Opioidagonisten eingesetzt, so kann in Abhängigkeit von der Höhe der Dosis der antagonistische Effekt zum Tragen kommen, d.h. die Wirkung der Agonisten, wie z.B. Morphin, kann abgeschwächt oder aufgehoben werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Buprenorphin wird nach intramuskulärer und sublingualer Gabe gut resorbiert. Die analgetische Wirkung setzt nach parenteraler Gabe innerhalb von 10–30 Minuten ein, nach sublingualer Gabe nach etwa 30 Minuten. Die Wirkung erreicht nach 60–120 Minuten ihr Maximum und hält 6–8 Stunden an. Maximale Plasmaspiegel werden innerhalb von 5 Minuten nach i.m.-Gabe und ca. 200 Minuten nach sublingualer Gabe erreicht. Nach intravenöser Injektion von Buprenorphin sinken die Plasmaspiegel in der Anfangsphase mit einer Halbwertszeit von 2–5 Minuten schnell ab (Verteilungsphase). Die terminale Halbwertszeit beträgt etwa 3 Stunden. 10 Minuten nach der i.m.-Injektion entsprechen die Wirkspiegel denen nach i.v.-Injektion. Die terminale Halbwertszeit nach i.m.-Gabe liegt ebenfalls bei 3 Stunden. Wegen der lang anhaltenden Rezeptorbindung korrelieren die pharmakodynamischen Wirkungen nicht mit Blutkonzentrationen oder der Eliminationshalbwertszeit von Buprenorphin. Im menschlichen Plasma wird Buprenorphin zu 96 % an Proteine gebunden, größtenteils

an α - und β -Globuline. Eine Beeinflussung der Proteinbindung von Antikoagulantien (albumingebunden) ist daher wenig wahrscheinlich.

Metabolismus

Buprenorphin wird in der Leber metabolisiert. Es unterliegt einem Phase 1 (N-Dealkylierung)- und einem Phase 2 (O- und/oder N-Glukuronidierung)-Metabolismus. Unverändertes Buprenorphin und die Metabolite werden auch biliär ausgeschieden. Die Ausscheidung erfolgt innerhalb von 7 Tagen hauptsächlich über die Faeces und zu 27 % über den Urin. Während in den Faeces vor allem unverändertes Buprenorphin nachgewiesen wird, finden sich im Urin vor allem Glukuronid-Derivate des Buprenorphins und des N-Dealkylbuprenorphins. Die langsame fäkale Exkretionsrate lässt auf das Bestehen eines enterohepatischen Kreislaufs schließen.

Liquorgängigkeit

Buprenorphin durchdringt die Blut-Hirn-Schranke und ist in allen Gehirnabschnitten nachweisbar. Die Konzentration ist in der Hypophyse am höchsten, im Kleinhirn und Rückenmark niedriger.

Plazentagängigkeit

Untersuchungen bei trächtigen Ratten zeigen, dass Buprenorphin die Plazentaschranke passiert. Die Buprenorphingewebespiegel des Fetus entsprechen zu Beginn der Schwangerschaft den mütterlichen Plasmaspiegeln. Mit fortschreitender Schwangerschaft ist Buprenorphin teilweise im Gastrointestinaltrakt des Fetus nachweisbar.

Erst kurz vor der Geburt kann Buprenorphin von der fetalen Leber abgebaut werden und wird dann in Form von Derivaten im fetalen Magen-Darm-Trakt angetroffen.

Übergang in die Muttermilch

Untersuchungen an Ratten haben gezeigt, dass Buprenorphin in die Muttermilch übertritt.

Bioverfügbarkeit

Die absolute Bioverfügbarkeit nach sublingualer Applikation liegt bei 55 %.

Bei den pharmakokinetischen Parametern AUC [0–6 h], C_{max} und T_{max} fanden sich zwischen der Gabe einer Tablette TEMGESIC® forte sublingual und zwei Tabletten TEMGESIC® sublingual keine signifikanten Unterschiede.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

An Ratten wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität oder auf die allgemeine Reproduktionsfähigkeit festgestellt. Untersuchungen an Ratten und Kaninchen haben Hinweise auf Fetotoxizität und Postimplantationsverluste ergeben.

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

In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen zum mutagenen Potential von Buprenorphin zeigten keine klinisch relevanten Effekte.

Langzeituntersuchungen an Ratte und Maus ergaben keine für den Menschen relevanten Hinweise auf ein kanzerogenes Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

TEMGESIC® Ampullen

55 mg D-Glucose und Wasser für Injektionszwecke in 1 ml Injektionslösung.

TEMGESIC® sublingual, TEMGESIC® forte sublingual

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Mannitol (Ph.Eur.), Povidon K30, Citronensäure, Natriumcitrat 2H₂O und Magnesiumstearat (Ph.Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

TEMGESIC® Ampullen

Der Inhalt der TEMGESIC® Ampulle kann zu 5%iger Glucoselösung oder isotonischer Natriumchloridlösung gegeben werden. Die Kompatibilität von TEMGESIC® Injektionslösung mit anderen Lösungen ist nicht gewährleistet. Nur klare Lösungen verwenden.

TEMGESIC® sublingual, TEMGESIC® forte sublingual

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

TEMGESIC® Ampullen:	3 Jahre
TEMGESIC® sublingual:	3 Jahre
TEMGESIC® forte sublingual:	3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

TEMGESIC® Ampullen

TEMGESIC® Ampullen in der Originalverpackung vor Licht geschützt aufbewahren. Nicht über 30 °C lagern.

TEMGESIC® sublingual, TEMGESIC® forte sublingual

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

TEMGESIC® Ampullen

Die Injektionslösung ist in Ampullen abgefüllt und in Packungen zu 5 Ampullen erhältlich.

TEMGESIC® sublingual, TEMGESIC® forte sublingual

Blisterpackungen aus Kunststofffolien (Nylon/Aluminium/PVC), versiegelt mit einer Deckfolie aus Laminat/Aluminium/PVC/PVAc.

Packungen zu 20, 24, 48 und 50 Stück abgepackt. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor der Anwendung sind TEMGESIC® Ampullen visuell auf Partikel und Verfärbung zu untersuchen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Indivior UK Ltd.
103-105 Bath Road
Slough
Berkshire SL1 3UH
United Kingdom

8. ZULASSUNGSNUMMERN

TEMGESIC® Ampullen

997.00.00

TEMGESIC® sublingual

997.00.01

TEMGESIC® forte sublingual

27138.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

TEMGESIC® Ampullen

22.08.1980/22.04.2008

TEMGESIC® sublingual

22.12.1982/22.04.2008

TEMGESIC® forte sublingual

26.05.1994/21.05.2001

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel. Buprenorphin unterliegt der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung.

D-TEM-1115-02052

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt