

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

*Buprenorphin-ratiopharm® 35 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster*  
*Buprenorphin-ratiopharm® 52,5 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster*  
*Buprenorphin-ratiopharm® 70 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster*

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

*Buprenorphin-ratiopharm® 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-ratiopharm® 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-ratiopharm® 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 einzelverschweißten 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-ratiopharm® Transdermales Pflaster* 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-ratiopharm® 35 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster*, *Buprenorphin-ratiopharm® 52,5 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster* und *Buprenorphin-ratiopharm® 70 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster*.

Wahl der Anfangsdosis:

Bei opioid-naïven Patienten empfiehlt sich vor der Anwendung von *Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* die Einstellung über Buprenorphin Sublingualtabletten. Abhängig von der Dosierung der Buprenorphin Sublingualtabletten, die zu einer ausreichenden Schmerzstillung benötigt wird, ist die Stärke von *Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* wie folgt zu wählen:

0,6–0,8 mg Buprenorphin: *Buprenorphin-ratiopharm® 35 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster*

1,0–1,2 mg Buprenorphin: *Buprenorphin-ratiopharm® 52,5 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster*

1,4–1,6 mg Buprenorphin: *Buprenorphin-ratiopharm® 70 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster*

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

Bei Umstellung von einem Analgetikum der WHO-Stufe III (stark wirksames Opioid) auf *Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* 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-ratiopharm® 35 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster*) 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 freisetzende Analgetika zur Verfügung stehen.

Die erforderliche Dosisstärke von *Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* 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-ratiopharm® 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-ratiopharm® Transdermales Pflaster* 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-ratiopharm® Transdermales Pflaster* sollte spätestens nach 72 Stunden (3 Tagen) ersetzt werden. Die Dosistitrierung sollte individuell durchgeführt werden, bis die analgetische Wirkung erreicht ist. Ist die Analgesie am Ende des ersten Applikationszeitraums unzureichend, kann die Dosis erhöht werden, entweder indem mehr als ein transdermales Pflaster der gleichen Stärke appliziert wird oder indem zur nächst höheren Pflasterstärke übergegangen wird. Unabhängig von der Pflasterstärke sollten gleichzeitig nicht mehr als zwei transdermale Pflaster angewendet werden.

Vor Applikation der nächst höheren Pflasterstärke von *Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* 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-ratiopharm® Transdermales Pflaster* 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-ratiopharm® Transdermales Pflaster* 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-ratiopharm® Transdermales Pflaster* sorgfältig überwacht werden.

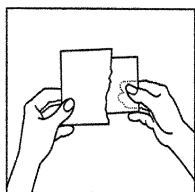
**Art der Anwendung**

*Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster* soll auf nicht gereizte, gereinigte, unbehaarte, flache Hautpartien und nicht auf Hautstellen mit größeren Narben aufge-

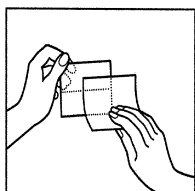
bracht werden. Vorzugsweise erfolgt die Applikation am Oberkörper auf der oberen Rückenpartie bzw. unterhalb des Schlüsselbeins auf der Brust. Eventuell vorhandene Haare sollen nicht rasiert, sondern mit einer Schere entfernt werden. Falls die Applikationsstelle gereinigt werden muss, soll dies mit Wasser 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-ratiopharm® Transdermales Pflaster** beeinträchtigen könnten.

Die Haut muss vor der Applikation vollkommen trocken sein. **Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster** soll unmittelbar nach dem Herausnehmen aus dem Beutel angewendet werden.

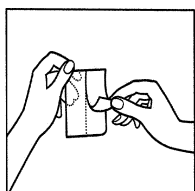
**Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster** soll kontinuierlich bis zu 3 Tage getragen werden. Nachdem das vorangegangene transdermale Pflaster entfernt wurde, ist ein neues **Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster** an einer anderen Stelle anzubringen. Bevor auf dieselbe Hautstelle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



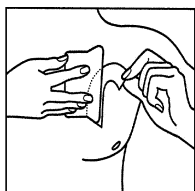
1. Der Beutel darf erst unmittelbar vor der Anwendung geöffnet werden.



2. Zu Beginn wird die lose Trennfolie entfernt.

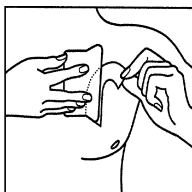


3. Danach wird eine Hälfte der Schutzfolie des Pflasters entfernt ohne dabei die Klebeschicht zu berühren.

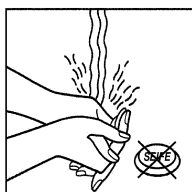


4. Die andere Hälfte der Schutzfolie wird nach dem Aufkleben des transdermalen

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 Hitzeentwicklung (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 aufzulegen.

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

#### Absetzen von Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster

Nach Entfernen von **Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster** fällt die Buprenorphin-Konzentration im Serum kontinuierlich ab, wodurch die schmerzlin-

dernde Wirkung noch über einen bestimmten Zeitraum erhalten bleibt. Dies muss bedacht werden, wenn nach **Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster** ein anderes Opioid angewendet werden soll. Allgemein gilt, dass ein nachfolgendes Opioid nicht innerhalb der nächsten 24 Stunden nach Absetzen von **Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster** angewendet werden darf. Derzeit liegen nur sehr wenige Informationen über die Initialdosis eines anderen Opioids nach Absetzen von **Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster** vor.

#### 4.3 Gegenanzeigen

**Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster** 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-ratiopharm® Transdermales Pflaster** 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-ratiopharm® Transdermales Pflaster** nur mit Vorsicht angewendet werden.

Buprenorphin hat ein wesentlich niedrigeres Abhängigkeitspotential als reine Opioid-Agonisten. In Studien mit **Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster** an gesunden Probanden und Patienten wurden keine Entzugsreaktionen beobachtet. Nach einer Langzeitanwendung von **Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster** 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 verhin-

dem. 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-ratiopharm® Transdermales Pflaster** sorgfältig überwacht werden.

Patienten mit Fieber/äußere Wärmeeinwirkung  
Fieber und äußere Wärmeeinwirkung können zu einer erhöhten Hautpermeabilität führen. Bei Anwendung von **Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster** 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-ratiopharm® Transdermales Pflaster** auf evtl. verstärkte Opioidreaktionen geachtet werden.

#### Doping

Die Anwendung von **Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster** kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von **Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster** 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-ratiopharm® Transdermales Pflaster** nicht auszuschließen (siehe Abschnitt 4.3).

Bei gemeinsamer Anwendung von **Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster** 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-ratiopharm® Transdermales Pflaster** gesteigert (Inhibitoren) oder gemindert (Induktoren) sein.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von **Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster** bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität ge-

zeigt (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-ratiopharm® Transdermales Pflaster** 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-ratiopharm® Transdermales Pflaster** sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

**Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster** 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-ratiopharm® 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-ratiopharm® Transdermales Pflaster** 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: Entzugserscheinungen, 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-ratiopharm® Transdermales Pflaster** beendet werden. Buprenorphin hat ein geringes Abhängigkeitsrisiko. Nach Absetzen von **Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster** 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-ratiopharm® Transdermales Pflaster** 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-ratiopharm® 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 (Opioiden) 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: Opioiden, Oripavin-Derivate.  
 ATC-Code: N02AE01

Buprenorphin ist ein stark wirksames Opioid mit agonistischer Aktivität am  $\mu$ -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 Opioiden 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 – vermutlich aufgrund der biliären Ausscheidung, da der enterohepatische Kreislauf nicht entwickelt ist.

Eigenschaften von **Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster** bei gesunden Probanden

Nach Applikation von **Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster** 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-ratiopharm® Transdermales Pflaster** 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-ratiopharm® 35 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster** wurde eine durchschnittliche maximale Konzentration  $C_{max}$  von 273 pg/ml und eine durchschnittliche  $t_{max}$  von 34 h ermittelt; bei Studien mit **Buprenorphin-ratiopharm® 70 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster** wurde eine durchschnittliche maximale Konzentration  $C_{max}$

von 425 pg/ml und eine durchschnittliche  $t_{max}$  von 29 h ermittelt.

Nach Entfernen von **Buprenorphin-ratiopharm® Transdermales Pflaster** fallen 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 wiesen 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 Druckinte

#### 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 zusammengefaltet und entsorgt oder wieder in die Apotheke zurück gebracht werden. Jedes nicht benutzte Arzneimittel sollte weg- geworfen oder zurück in die Apotheke ge- bracht werden.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

*Buprenorphin-ratiopharm® 35 Mikro-  
gramm/h Transdermales Pflaster*  
88450.00.00

*Buprenorphin-ratiopharm® 52,5 Mikro-  
gramm/h Transdermales Pflaster*  
88451.00.00

*Buprenorphin-ratiopharm® 70 Mikro-  
gramm/h Transdermales Pflaster*  
88452.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZU-  
LASSUNG/VERLÄNGERUNG DER  
ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
12. Juni 2013

**10. STAND DER INFORMATION**

Juli 2013

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin