

## 1. Bezeichnung des Arzneimittels

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

Wirkstoff: Buprenorphin

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Norspan® 5 Mikrogramm/h transdermales Pflaster

1 transdermales Pflaster enthält 5 mg Buprenorphin.

Wirkstoffhaltige Fläche: 6,25 cm<sup>2</sup>.

Nominale Abgaberate: 5 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde  
(über einen Zeitraum von 7 Tagen).

Norspan® 10 Mikrogramm/h transdermales Pflaster

1 transdermales Pflaster enthält 10 mg Buprenorphin.

Wirkstoffhaltige Fläche: 12,5 cm<sup>2</sup>.

Nominale Abgaberate: 10 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde  
(über einen Zeitraum von 7 Tagen).

Norspan® 20 Mikrogramm/h transdermales Pflaster

1 transdermales Pflaster enthält 20 mg Buprenorphin.

Wirkstoffhaltige Fläche: 25 cm<sup>2</sup>.

Nominale Abgaberate: 20 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde  
(über einen Zeitraum von 7 Tagen).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Transdermales Pflaster

Quadratisches, hautfarbenes, an den Ecken abgerundetes Pflaster mit der Aufschrift:

Norspan 5 µg/h,

Norspan 10 µg/h oder

Norspan 20 µg/h

## 4. Klinische Angaben

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

Norspan ist nicht zur Behandlung akuter Schmerzen geeignet.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Norspan sollte jeden 7. Tag appliziert werden.

#### Patienten ab 18 Jahren

Als Initialdosis sollte als niedrigste Dosis Norspan 5 Mikrogramm/h transdermales Pflaster verwendet werden. Die Opioidanamnese des Patienten (siehe Abschnitt 4.5), sowie der derzeitige Allgemeinzustand und klinische Zustand des Patienten sollten mit berücksichtigt werden.

#### Dosistitration

Bei der Einleitung der Therapie und zur Dosistitration mit Norspan sollten die Patienten

nach Bedarf zusätzlich kurz wirksame Analgetika (siehe Abschnitt 4.5) in den erforderlichen Dosierungen erhalten, bis die analgetische Wirkung von Norspan eingetreten ist.

Die Dosis sollte nicht vor Ablauf von 3 Tagen erhöht werden, da dann erst die Maximalwirkung der jeweiligen Wirkstärke erreicht ist. Weitere Dosissteigerungen können dann je nach Notwendigkeit einer weiteren Schmerzlinderung und entsprechend des analgetischen Ansprechens des Patienten auf das Pflaster erfolgen.

Zur Dosissteigerung sollte das gegenwärtig applizierte Pflaster durch ein Pflaster mit höherer Wirkstärke ersetzt oder eine Kombination von Pflastern an verschiedenen Körperstellen verwendet werden, um die gewünschte Dosis zu erreichen. Es wird empfohlen, nicht mehr als zwei Pflaster gleichzeitig zu applizieren, unabhängig von deren Dosisstärke. 3 bis 4 Wochen (siehe Abschnitt 5.2) sollten mindestens vergangen sein, bevor ein neues Pflaster auf dieselbe Hautpartie geklebt wird. Patienten sind sorgfältig und regelmäßig zu überwachen, um die optimale Dosis und Behandlungsdauer zu bestimmen.

#### Umstellung von Opioiden

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

#### Patienten unter 18 Jahren

Da Norspan bei Patienten, die jünger als 18 Jahre sind, nicht untersucht wurde, wird die Anwendung bei Patienten dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

#### Ältere Patienten

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

#### Patienten mit Niereninsuffizienz

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

#### Patienten mit Leberinsuffizienz

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

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

#### Applikation des Pflasters

Norspan sollte auf nicht gereizte, intakte Haut an der Außenseite des Oberarms, am oberen Brustkorb, oberen Rücken oder seitlich am Brustkorb appliziert werden, nicht jedoch auf Hautpartien mit großen Narben. Norspan sollte auf relativ unbehaarte oder

fast unbehaarte Hautpartien aufgeklebt werden. Wenn keine solchen Stellen zur Verfügung stehen, sollten die Haare an der Applikationsstelle mit der Schere entfernt und nicht rasiert werden.

Wenn die Applikationsstelle gereinigt werden muss, sollte dazu nur sauberes Wasser verwendet werden. Seifen, Alkohol, Öle, Lotionen oder Scheuermittel dürfen nicht verwendet werden. Die Haut muss vor Aufkleben des Pflasters trocken sein. Norspan sollte unmittelbar nach der Entnahme aus dem Siegelbeutel aufgeklebt werden. Nach Entfernen der Abdeckfolie sollte das transdermale Pflaster mit der Handfläche ungefähr 30 Sekunden lang fest angedrückt werden. Dabei sollte sichergestellt werden, dass das Pflaster vollständig in Kontakt mit der Haut ist, vor allem an den Rändern. Wenn sich die Ränder des Pflasters ablösen beginnen, können diese mit einem geeigneten Hautpflaster wieder festgeklebt werden.

Das Pflaster sollte kontinuierlich 7 Tage lang getragen werden.

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

#### Dauer der Anwendung

Norspan sollte auf keinen Fall länger als therapeutisch unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine länger dauernde Schmerzbehandlung mit Norspan erforderlich ist, sollte sorgfältig und regelmäßig überprüft werden (gegebenenfalls durch Einlegen von Anwendungspausen), ob und in welchem Umfang eine Weiterbehandlung erforderlich ist.

#### Beendigung der Therapie

Nach Entfernen des Pflasters nehmen die Buprenorphin-Serumkonzentrationen langsam ab, so dass der analgetische Effekt über einen gewissen Zeitraum weiter besteht. Dies ist zu berücksichtigen, wenn sich an eine Therapie mit Norspan eine Therapie mit anderen Opioiden anschließen soll. Allgemein gilt, dass ein Opioid zur Folgebehandlung nicht vor Ablauf von 24 Stunden nach Entfernung des Pflasters verabreicht werden sollte.

Derzeit liegen nur begrenzte Informationen über die Initialdosis eines anderen Opioids nach Absetzen von Norspan vor (siehe Abschnitt 4.5).

#### Patienten mit Fieber oder äußerer Wärmeeinwirkung:

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, während des Tragens eines Norspan-Pflasters die Applikationsstelle keinen externen Wärmequellen wie Heizkissen, elektrischen Heizdecken, Wärmelampen, Sauna, Whirlpools und beheizten Wasserbetten usw. auszusetzen, da es dadurch zu einer verstärkten Resorption von Buprenorphin kommen könnte. Bei der Behandlung von Patienten mit Fieber ist zu beachten, dass Fieber ebenfalls die Resorption steigern kann. Dadurch kann es zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Buprenorphin und damit zu einem erhöhten Risiko für Opioidreaktionen kommen.

### 4.3 Gegenanzeigen

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

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Norspan sollte mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit zerebralen Anfallsleiden, Kopfverletzungen, Schock, Bewusstseinsstörungen unbekannter Genese, intrakraniellen Läsionen oder erhöhtem intrakraniellen Druck sowie bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2).

Mit Buprenorphin wurde eine signifikante Atemdepression in Verbindung gebracht, insbesondere bei intravenöser Gabe. Einige Todesfälle traten nach Überdosierung bei intravenösem Missbrauch von Buprenorphin bei Drogenabhängigen auf, meist bei gleichzeitiger Anwendung von Benzodiazepinen. Weitere Todesfälle wurden nach Überdosierung von Alkohol und Benzodiazepinen in Kombination mit Buprenorphin berichtet.

Norspan wird nicht zur Schmerzbehandlung unmittelbar postoperativ oder in anderen Situationen mit geringem therapeutischen Index empfohlen, oder wenn sich die Anforderungen an die Analgesie schnell verändern.

Kontrollierte Studien beim Menschen und bei Tieren zeigen, dass Buprenorphin ein geringeres Abhängigkeitspotenzial hat als reine Opioidagonisten. Beim Menschen wurden mit Buprenorphin geringe euphorisierende Wirkungen beobachtet. Dies könnte zu einem gewissen Missbrauch des Präparates führen. Bei der Verordnung von Norspan an Patienten mit anamnestisch bekanntem oder vermutetem Drogenmissbrauch ist daher Vorsicht geboten.

Wie bei allen Opioiden, kann es bei chronischer Anwendung von Buprenorphin zur Entwicklung einer körperlichen Abhängigkeit kommen. Entzugserscheinungen (Abstinenzsyndrom), wenn sie überhaupt auftreten, sind im Allgemeinen leicht, beginnen nach 2 Tagen und können bis zu 2 Wochen anhalten. Entzugssymptome sind u. a. Agitiertheit, Angst, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinesie, Tremor und Magen-Darm-Störungen.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Norspan darf nicht gleichzeitig mit MAO-Hemmern oder bei Patienten angewendet werden, die in den vorausgegangenen 2 Wochen MAO-Hemmer erhalten haben (siehe Abschnitt 4.3).

#### Wirkung anderer Arzneistoffe auf die Pharmakokinetik von Buprenorphin

Buprenorphin wird primär durch Glukuronidierung und im geringeren Maß (ca. 30 %) durch CYP3A4 metabolisiert. Gleichzeitige Behandlung mit CYP3A4 Inhibitoren könnten deshalb zu höheren Plasmaspiegeln und damit einer stärkeren Wirkung des Buprenorphins führen.

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

Die Wechselwirkung von Buprenorphin mit CYP3A4- Enzyminduktoren wurde bislang nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Norspan und Enzyminduktoren (wie z. B. Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin und Rifampicin) kann potenziell zu erhöhter Clearance führen, die mit einer reduzierten Wirkung verbunden sein könnte.

Eine Abnahme der Leberdurchblutung, die durch bestimmte Allgemeinanästhetika (z. B. Halothan) und andere Arzneimittel induziert werden kann, kann die hepatische Elimination von Buprenorphin verlangsamen.

#### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Norspan sollte mit Vorsicht angewendet werden mit:

Benzodiazepinen: die Kombination kann eine verstärkte zentrale Störung des Atemzentrums hervorrufen, die zum Tode führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Andere ZNS-dämpfende Arzneimittel: andere Opioidderivate (Analgetika und Antitussiva, die z. B. Morphin, Dextropropoxyphen, Codein, Dextromethorphan oder Noscadin enthalten). Bestimmte Antidepressiva, sedierende H1-Rezeptorantagonisten, Alkohol, Anxiolytika, Neuroleptika, Clonidin und verwandte Substanzen. Diese Kombinationen verstärken die ZNS-dämpfenden Wirkungen.

Buprenorphin ist ein partieller  $\mu$ -Rezeptor-Agonist, bei typischen analgetischen Dosierungen wird Buprenorphin jedoch als reiner  $\mu$ -Rezeptor-Agonist beschrieben. Diese Dosen führen zu Buprenorphinspiegeln, die vergleichbar oder höher sind als die, die durch Norspan 5, 10 und 20 Mikrogramm/h Pflaster erreicht werden. In klinischen Studien mit Norspan, bei denen Patienten mit reinen  $\mu$ -Opioid-Agonisten vorbehandelt waren (bis zu 90 mg orales Morphin oder orales Morphinäquivalent pro Tag) und dann auf Norspan umgestellt wurden, gab es keine Berichte von Entzugserscheinungen während der Umstellung vom Ausgangsoploid auf Norspan (siehe Abschnitt 4.4).

### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

#### Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Norspan bei schwangeren Frauen vor. Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. (siehe Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Gegen Ende der Schwangerschaft können hohe Dosen von Buprenorphin auch nach kurzer Anwendungsdauer Atemdepressionen bei Neugeborenen hervorrufen. Die Langzeitanwendung von Buprenorphin während der letzten drei Schwangerschaftsmonate kann bei Neugeborenen ein Entzugssyndrom hervorrufen.

Norspan sollte während der Schwangerschaft und von Frauen im gebärfähigen Alter ohne zuverlässige Verhütungsmethode nicht angewendet werden.

#### Stillzeit

Studien an Ratten haben gezeigt, dass Buprenorphin die Laktation hemmen kann. Bei der Ratte ist Buprenorphin in der Muttermilch nachgewiesen worden. Daten zum Übergang von Buprenorphin in die Muttermilch beim Menschen liegen nicht vor. Deshalb sollte Norspan nicht während der Stillzeit angewendet werden.

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

Norspan hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen. Norspan kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt insbesondere zu Behandlungsbeginn und im Zusammenwirken mit zentralwirksamen Mitteln, einschließlich Alkohol, Beruhigungsmitteln, Sedativa und Hypnotika. Eine individuelle Empfehlung sollte vom behandelnden Arzt gegeben werden. Eine generelle Einschränkung ist nicht erforderlich in Fällen mit stabiler Dosierung.

Betroffenen Patienten, die am Beginn der Behandlung stehen oder bei denen eine Titration zu höheren Dosen erfolgt, sollten bis zu 24 Stunden nach dem Entfernen des Pflasters nicht fahren oder Maschinen bedienen.

### 4.8 Nebenwirkungen

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

Folgende Nebenwirkungen sind aufgetreten:

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

Erkrankungen des Immunsystems:

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen

Sehr selten: anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Häufig: Appetitverlust

Gelegentlich: Dehydratation

Psychiatrische Störungen:

Häufig: Verwirrtheit, Depression,

Schlaflosigkeit, Nervosität

Gelegentlich: Schlafstörungen, Unruhe, Agitiertheit, Depersonalisation, euphorische Stimmung, Affektlabilität, Angst, Halluzinationen, Alpträume

Selten: Psychose, verminderte Libido

Sehr selten: Arzneimittelabhängigkeit, Stimmungsschwankungen

Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig: Kopfschmerzen, Schwindel, Somnolenz

Häufig: Parästhesien

Gelegentlich: Sedierung, Geschmacksstörungen, Dysarthrie, Hypoästhesie, Gedächtnisstörung, Migräne, Synkope, Tremor, Koordinationsstörungen, Konzentrationsstörungen

Selten: Gleichgewichtsstörungen, Sprechstörungen

Sehr selten: Unwillkürliche Muskelkontraktionen

Augenerkrankungen:

Gelegentlich: Trockenes Auge, verschwommenes Sehen

Selten: Sehstörungen, Lidödeme, Miosis

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Gelegentlich: Tinnitus, Schwindel

Sehr selten: Ohrschmerz

Herzkrankungen:

Gelegentlich: Angina pectoris, Palpitationen, Tachykardie

Gefäßerkrankungen:

Häufig: Vasodilatation

Gelegentlich: Hypotonie, Kreislaufkollaps, Hypertonie, Hautrötung mit Hitzegefühl

Erkrankungen der Atemwege, des Brust-  
raumes und Mediastinums:

Häufig: Dyspnoe

Gelegentlich: Verschlimmerung eines Asthmas, Husten, Hypoxie, Rhinitis, keuchende oder pfeifende Atmung (Giemen), Hyperventilation, Schluckauf

Selten: Atemdepression, respiratorische Insuffizienz

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig: Verstopfung, Mundtrockenheit, Übelkeit, Erbrechen

Häufig: Abdominale Schmerzen, Durchfall, Dyspepsie

Gelegentlich: Flatulenz

Selten: Divertikulitis, Dysphagie, Ileus

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Gallenkolik

Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-  
zellgewebe:

Sehr häufig: Juckreiz, Erytheme

Häufig: Ausschlag, Exantheme, Schwitzen

Gelegentlich: Trockene Haut, Gesichtsoedeme, Urtikaria

Sehr selten: Pustelbildung, Bläschenbildung

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und  
Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Muskelkrämpfe, Myalgie, Muskelschwäche, Muskel-  
spasmen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Gelegentlich: Harnverhalten, Miktionsstörungen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und  
der Brustdrüse:

Selten: Erektionsstörungen, sexuelle Funktionsstörungen

Allgemein Erkrankungen und Beschwerden  
am Verabreichungsort:

Sehr häufig: Pruritus an der Applikations-  
stelle, Reaktion an der Appli-  
kationsstelle

Häufig: Müdigkeit, Asthenie, Schmerz, periphere Ödeme, Erythem an der Applikations-  
stelle, Ausschlag an der Applikationsstelle, Brust-  
schmerz

Gelegentlich: Ermüdung, grippeähnliche Symptome, Fieber, Anomalie des Muskeltonus (Rigor), Unwohlsein, Ödeme, Arzneimittelentzugssyndrom

Selten: Überempfindlichkeit an der Applikationsstelle mit Anzeichen einer Entzündung\*

Untersuchungen

Gelegentlich: Alaninaminotransferase erhöht, Gewicht erniedrigt

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe  
bedingte Komplikationen

Gelegentlich: Verletzungen durch Unfälle, Stürze

\* In einigen Fällen traten verzögert lokale allergische Reaktionen mit deutlichen Entzündungszeichen auf. In diesen Fällen sollte die Behandlung mit Norspan beendet werden.

Buprenorphin hat ein geringes Abhängigkeitsrisiko. Nach Absetzen von Norspan sind Entzugssymptome unwahrscheinlich. Dies kann durch die sehr langsame Dissoziation von Buprenorphin vom Opioidrezeptor bedingt sein und die langsame Abnahme der Buprenorphin-Konzentrationen im Serum (gewöhnlich über einen Zeitraum von 30 Stunden nach Entfernen des letzten Pflasters). Nach Langzeitanwendung von Norspan können Entzugssymptome wie bei Opiatentzug jedoch nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Zur Symptomatik gehören Agitiertheit, Angst, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinesie, Tremor und Magen-Darm-Störungen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkun-  
gen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer

Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

**Symptome:** Es sind ähnliche Symptome wie bei anderen zentral wirksamen Analgetika zu erwarten. Dazu gehören Atemdepression, Sedierung, Benommenheit, Übelkeit, Erbrechen, Herz-Kreislauf-Kollaps und ausgeprägte Miosis.

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

Ein spezifischer Opioidantagonist wie Naloxon kann die Wirkungen von Buprenorphin aufheben. Die Naloxon-Dosis sollte im Bereich von 5 bis 12 mg intravenös liegen. Der Wirkungseintritt von Naloxon kann bis zu 30 Minuten oder länger verzögert sein. Die Aufrechterhaltung einer ausreichenden Beatmung ist wichtiger als die Behandlung mit Naloxon.

#### 5. Pharmakologische Eigenschaften

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, Opioide.

ATC-Code: N02 AE01

Buprenorphin ist ein partieller Opioidagonist und wirkt am  $\mu$ -Opioidrezeptor. Es besitzt auch eine antagonistische Aktivität am  $\kappa$ -Opioidrezeptor.

Die Wirksamkeit wurde im Rahmen von fünf Phase-III-Pivotalstudien mit einer Dauer von bis zu 12 Wochen bei Patienten mit nicht-malignen Schmerzen unterschiedlicher Genese, u. a. bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Osteoarthritis und Rückenschmerzen, untersucht. Norspan führte zu einer klinisch signifikanten Senkung der Schmerzscores (etwa 3 Punkte auf der BS-11-Skala) und einer signifikant stärkeren Schmerzkontrolle als Placebo.

Auch eine offene Langzeit-Extensionsstudie (n = 384) wurde bei Patienten mit nicht-malignen Schmerzen durchgeführt. Unter Langzeitgabe wurde eine Schmerzkontrolle bei 63 % der Patienten über sechs Monate, bei 39 % der Patienten über 12 Monate, 13 % der Patienten über 18 Monate und bei 6 % der Patienten über 21 Monate erreicht. Etwa 17 % der Patienten wurden unter der 5-mg-Dosis, 35 % unter der 10-mg-Dosis und 48 % unter der 20-mg-Dosis stabilisiert.



## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es gibt Hinweise auf eine enterohepatische Rezirkulation.

Untersuchungen an trächtigen und nicht-trächtigen Ratten haben gezeigt, dass Buprenorphin sowohl die Blut-Hirn-Schranke als auch die Plazenta-Schranke passiert. Nach parenteraler Gabe waren die Konzentrationen im Gehirn (nur unverändertes Buprenorphin vorhanden) 2 bis 3-fach höher als nach oraler Gabe. Nach intramuskulärer oder oraler Verabreichung kumuliert Buprenorphin offenbar im Gastrointestinaltrakt des Fötus – vermutlich auf Grund der biliären Ausscheidung, da der enterohepatische Kreislauf noch nicht voll entwickelt ist.

Jedes Norspan-Pflaster gibt bis zu 7 Tage lang kontinuierlich Buprenorphin ab. Der Steady-State wird während der ersten Applikation erreicht. Nach Entfernen des Norspan-Pflasters nehmen die Buprenorphin-Konzentrationen innerhalb von 12 Stunden um etwa 50 % ab (Spanne 10 bis 24 Stunden).

### Resorption:

Nach der Applikation von Norspan diffundiert Buprenorphin aus dem Pflaster durch die Haut. In klinischen pharmakologischen Studien betrug die mediane Zeit für Norspan 10 Mikrogramm/h, bis zur Detektion nachweisbarer Buprenorphin-Konzentrationen (25 Pikogramm/ml) etwa 17 Stunden. Die Analyse des Buprenorphin-Restgehalts in Pflastern nach 7-tägiger Anwendung zeigt, dass etwa 15 % der ursprünglichen Beladung abgegeben wurden. Eine Studie zur Bioverfügbarkeit im Vergleich zur intravenösen Verabreichung bestätigt, dass diese Menge systemisch resorbiert wird. Die Buprenorphin-Konzentrationen im Blut bleiben während der 7-tägigen Applikation des Pflasters relativ konstant.

### Applikationsstelle:

Eine Studie mit gesunden Probanden wies nach, dass das pharmakokinetische Profil von Buprenorphin bei Abgabe aus Norspan ähnlich ist, wenn das Pflaster auf die Außenseite des Oberarms, den oberen Brustkorb, den oberen Rücken oder seitlich am Brustkorb aufgeklebt wird (mittlere axilläre Linie, 5. Interkostalraum). Die Resorption variiert im gewissen Maße in Abhängigkeit von der Applikationsstelle und die Aufnahme ist maximal ca. 26 % höher bei Applikation auf den oberen Rücken im Vergleich zur Applikation seitlich am Brustkorb.

In einer Studie mit gesunden Probanden, die Norspan wiederholt an derselben Stelle erhielten, zeigte sich eine fast doppelt so hohe Aufnahme von Buprenorphin verglichen mit einer 14-tägigen Ruhephase. Aus diesem Grund wird ein Wechsel der Applikationsstellen empfohlen. Ein neues Pflaster sollte erst nach 3 bis 4 Wochen wieder auf dieselbe Hautpartie geklebt werden.

In einer Studie bei gesunden Probanden verursachte die Applikation eines Heizkissens direkt auf das transdermale Pflaster einen vorübergehenden Anstieg der Blutkonzentrationen von Buprenorphin um 26 bis 55 %. Die Konzentrationen normalisierten sich innerhalb von 5 Stunden nach Entfernung der Wärmequelle. Aus diesem

Grund wird empfohlen, keine Wärmequellen wie Wärmflaschen, Heizkissen oder elektrische Heizdecken direkt mit dem Norspan-Pflaster in Kontakt zu bringen. Wird ein Heizkissen unmittelbar nach Entfernung des Norspan-Pflasters auf die Applikationsstelle gelegt, so verändert dies die Resorption aus dem Hautdepot nicht.

### Verteilung:

Buprenorphin wird zu etwa 96 % an Plasmaproteine gebunden.

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

Nach intravenöser Anwendung werden Buprenorphin und seine Metabolite in die Galle sezerniert und innerhalb weniger Minuten in den Liquor cerebrospinalis verteilt. Die Buprenorphin-Konzentrationen im Liquor betragen etwa 15 % bis 25 % der gleichzeitig gemessenen Plasmakonzentrationen.

### Biotransformation und Elimination:

Der Metabolismus von Buprenorphin in der Haut nach Applikation von Norspan ist vernachlässigbar gering. Nach transdermaler Applikation wird Buprenorphin über den hepatischen Metabolismus eliminiert und anschließend biliär und renal in Form löslicher Metaboliten ausgeschieden. Der hepatische Metabolismus, an dem die Enzyme CYP3A4 und UGT1A1/1A3 beteiligt sind, führt zu zwei primären Metaboliten, Norbuprenorphin beziehungsweise Buprenorphin-3-O-Glucuronid. Norbuprenorphin wird vor der Elimination glucuronidiert. Buprenorphin wird auch in den Fäzes ausgeschieden. In einer Studie bei postoperativen Patienten betrug die Gesamteliminationsrate von Buprenorphin etwa 55 l/Stunde.

Norbuprenorphin ist der einzige bekannte aktive Metabolit von Buprenorphin.

### Wirkung von Buprenorphin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneistoffe

Basierend auf *in vitro* Studien mit humanen Mikrosomen und Hepatozyten hat Buprenorphin in Konzentrationen, wie sie durch das Norspan 20 Mikrogramm/h Pflaster erreicht werden nicht die Fähigkeit den durch die CYP450 Enzyme CYP1A2, CYP3A4 vermittelten Metabolismus zu inhibieren. Die Wirkung auf den Metabolismus durch CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19 wurde nicht untersucht.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Toxizitätsstudien bei Ratten, Kaninchen, Meerschweinchen, Hunden und Minipigs verursachte einmalige und mehrfache Norspan-Applikation nur minimale oder gar keine unerwünschten systemischen Effekte. Demgegenüber wurden bei allen untersuchten Spezies Hautirritationen beobachtet. Bei Ratten oder Kaninchen wurden keine teratogenen Wirkungen beobachtet. Bei mit Buprenorphin behandelten Ratten wurde je-

doch in der Literatur über eine perinatale Mortalität berichtet.

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

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

**Adhäsive Matrix (Buprenorphin enthaltend):**

[(9Z)-Octadec-9-en-1-yl]oleat

Povidon K90

4-Oxopentansäure

Poly[acrylsäure-co-butylacrylat-co-(2-ethylhexyl)acrylat-co-vinylacetat] (5 : 15 : 75 : 5) vernetzt (DuroTak 387-2054)

**Adhäsive Matrix (ohne Buprenorphin):**

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

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

Poly(ethylenerephthalat)

**Abdeckgewebe (rückseitig):**

(Poly(ethylenerephthalat))

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

Poly(ethylenerephthalat), silikonisiert, einseitig mit Aluminium beschichtet

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Versiegelter Beutel

Ober- und Unterschicht des Siegelbeutels bestehen aus dem gleichen heißsiegelfähigen Laminat, bestehend aus (von außen nach innen) Papier, LDPE, Aluminium und Poly(acrylsäure-co-ethylen)

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

Klinikpackung: 10 (5 × 2) transdermale Pflaster

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Pflaster sollte nicht verwendet werden, wenn der Siegelbeutel nicht intakt ist.

Entsorgung nach Gebrauch:

Beim Wechseln des Norspan-Pflasters das gebrauchte Pflaster entfernen, mit der Klebe-

seite nach innen zusammenfallen und sicher  
und für Kinder unzugänglich entsorgen.

#### **7. Inhaber der Zulassung**

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

Mitvertrieb:

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

#### **8. Zulassungsnummern**

Norspan® 5 Mikrogramm/h transdermales  
Pflaster: 62138.00.00  
Norspan® 10 Mikrogramm/h transdermales  
Pflaster: 62139.00.00  
Norspan® 20 Mikrogramm/h transdermales  
Pflaster: 62140.00.00

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

Norspan® 5 Mikrogramm/h transdermales  
Pflaster: 12.12.2005/20.01.2009  
Norspan® 10 Mikrogramm/h transdermales  
Pflaster: 12.12.2005/20.01.2009  
Norspan® 20 Mikrogramm/h transdermales  
Pflaster: 12.12.2005/20.01.2009

#### **10. Stand der Information**

März 2015

#### **11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt