

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Norspan 30 Mikrogramm/h transdermales Pflaster  
Norspan 40 Mikrogramm/h transdermales Pflaster

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Norspan 30 Mikrogramm/h transdermales Pflaster

1 transdermales Pflaster enthält 30 mg Buprenorphin auf einer Fläche von 37,5 cm<sup>2</sup>. Nominale Abgaberate: 30 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde über einen Zeitraum von 7 Tagen.

Norspan 40 Mikrogramm/h transdermales Pflaster

1 transdermales Pflaster enthält 40 mg Buprenorphin auf einer Fläche von 50 cm<sup>2</sup>. Nominale Abgaberate: 40 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde über einen Zeitraum von 7 Tagen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Pflaster

Rechteckiges, beiges, an den Ecken abgerundetes Pflaster mit der Aufschrift:

Norspan 30 µg/h oder

Norspan 40 µg/h

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

Norspan ist nicht zur Behandlung akuter Schmerzen geeignet.

Norspan wird angewendet bei Erwachsenen.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Norspan sollte jeden 7. Tag appliziert werden.

#### Patienten ab 18 Jahren

Als Initialdosis sollte die niedrigste Dosis Norspan (Norspan 5 Mikrogramm/h transdermales Pflaster) angewendet werden. Die Opioidanamnese des Patienten (siehe Abschnitt 4.5) sowie der derzeitige Allgemeinzustand und klinische Zustand des Patienten sind dabei zu berücksichtigen.

#### Dosistitration

Bei Einleitung der Therapie mit Norspan können die Patienten nach Bedarf zusätzlich kurz wirksame Analgetika (siehe Abschnitt 4.5) erhalten, bis unter Norspan eine wirksame Analgesie erreicht ist.

Die Norspan-Dosis kann entsprechend der Symptomatik nach drei Tagen erhöht werden, wenn die Maximalwirkung der jeweiligen Wirkstärke erreicht ist. Weitere Dosissteigerungen können dann je nach Notwendigkeit einer weiteren Schmerzlinderung und entsprechend des analgetischen Anspre-

chens des Patienten auf das Pflaster erfolgen.

Zur Dosissteigerung sollte das gegenwärtig applizierte Pflaster durch ein größeres Pflaster ersetzt oder eine Kombination von Pflastern an verschiedenen Körperstellen angewendet werden, um die gewünschte Dosis zu erreichen. Es wird empfohlen, nicht mehr als zwei Pflaster gleichzeitig zu applizieren und eine maximale Gesamtdosis von 40 Mikrogramm/h Norspan nicht zu überschreiten. In den darauf folgenden 3 bis 4 Wochen sollte kein neues Pflaster auf dieselbe Hautpartie appliziert werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Patienten sind sorgfältig und regelmäßig zu überwachen, um die optimale Dosis und Behandlungsdauer zu bestimmen.

#### Umstellung von Opioiden

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

#### Kinder und Jugendliche

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

#### Ältere Patienten

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

#### Niereninsuffizienz

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

#### Leberinsuffizienz

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

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

#### Art der Anwendung

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

#### Applikation des Pflasters

Norspan sollte auf nicht gereizte, intakte Haut an der Außenseite des Oberarms, am oberen Brustkorb, oberen Rücken oder seitlich am Brustkorb appliziert werden, nicht jedoch auf Hautpartien mit großen Narben. Norspan sollte auf relativ unbehaarte oder fast unbehaarte Hautpartien aufgeklebt werden. Wenn keine entsprechenden Stellen zur Verfügung stehen, sollten die Haare an der Applikationsstelle mit der Schere entfernt und nicht rasiert werden.

Wenn die Applikationsstelle gereinigt werden muss, sollte dazu lediglich sauberes Was-

ser verwendet werden. Seifen, Alkohol, Öle, Lotionen oder Scheuermittel dürfen nicht verwendet werden. Die Haut muss vor Aufkleben des Pflasters trocken sein. Norspan sollte unmittelbar nach der Entnahme aus dem versiegelten Beutel aufgeklebt werden. Nach Entfernen der Schutzfolie sollte das transdermale Pflaster mit der Handfläche ungefähr 30 Sekunden lang fest 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 abzulösen beginnen, können diese mit einem geeigneten Heftpflaster wieder festgeklebt werden, so dass eine siebentägige Tragezeit gewährleistet ist. Das Pflaster sollte kontinuierlich 7 Tage lang getragen werden. Das Pflaster wird durch Baden, Duschen oder Schwimmen normalerweise nicht beschädigt. Wenn sich ein Pflaster ablöst, sollte ein neues aufgeklebt und 7 Tage lang getragen werden.

#### Dauer der Anwendung

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

#### Beendigung der Therapie

Nach Entfernen des Pflasters nehmen die Buprenorphin-Serumkonzentrationen langsam ab, so dass der analgetische Effekt über einen gewissen Zeitraum weiter besteht. Dies ist zu berücksichtigen, wenn sich an die 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 angewendet werden sollte.

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

#### Patienten mit Fieber oder äußerer Wärmeeinwirkung

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, während des Tragens des Pflasters die Applikationsstelle keinen externen Wärmequellen wie Heizkissen, elektrischen Heizdecken, Wärmelampen, Sauna, Whirlpools und beheizten Wasserbetten usw. aussetzen, 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:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- 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 an Myasthenia gravis leiden,
- Patienten, die unter Delirium tremens leiden.

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

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

Buprenorphin kann bei Patienten mit Anfallsleiden in der Vorgeschichte die Krampfschwelle absenken.

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

Da CYP3A4-Inhibitoren den Buprenorphinspiegel erhöhen können (siehe Abschnitt 4.5), sollte bei Patienten, die bereits mit CYP3A4-Inhibitoren behandelt werden, die Norspan-Dosis sorgfältig titriert werden, da bei diesen Patienten eine reduzierte Dosis unter Umständen bereits ausreicht.

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

Kontrollierte Studien beim Menschen und bei Tieren zeigen, dass Buprenorphin ein geringeres Abhängigkeitspotenzial hat als reine Opioidagonisten. Beim Menschen wurden unter Buprenorphin begrenzte euphorisierende Wirkungen beobachtet. Dies könnte zu einem gewissen Missbrauch des Arzneimittels führen. Bei der Verordnung des Arzneimittels an Patienten mit anamnestisch bekanntem oder vermutetem Drogen- oder Alkoholmissbrauch oder einer schwerwiegenden psychiatrischen Erkrankung ist daher Vorsicht geboten.

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

Norspan sollte nicht in höherer Dosierung als empfohlen angewendet werden.

#### Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

Die Anwendung von Norspan kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

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

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

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

Buprenorphin wird primär durch Glukuronidierung und im geringeren Maße (zu ca. 30 %) durch CYP3A4 metabolisiert. Eine gleichzeitige Behandlung mit CYP3A4-Inhibitoren könnte deshalb zu höheren Plasmaspiegeln und damit einer stärkeren Wirkung des Buprenorphins führen.

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

Die Wechselwirkung von Buprenorphin mit CYP3A4-Enzyminduktoren wurde bislang nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Norspan und Enzyminduktoren (z. B. Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin und Rifampicin) kann potenziell zu einer erhöhten Clearance und somit zu einer reduzierten Wirksamkeit führen.

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

##### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Norspan sollte mit Vorsicht angewendet werden mit:

Benzodiazepinen: Die Kombination kann eine verstärkte zentrale Störung des Atemzentrums hervorrufen, die im Falle einer Überdosierung zum Tod führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Sonstigen ZNS-dämpfenden Arzneimitteln: andere Opioidderivate (Analgetika und Antitussiva, die z. B. Morphin, Dextropropoxyphen, Codein, Dextromethorphan oder Noscapin enthalten). Bestimmte Antidepressiva, sedierende H1-Rezeptorantagonisten, Alkohol, Anxiolytika, Neuroleptika, Clonidin und verwandte Substanzen.

Diese Kombinationen verstärken die ZNS-dämpfende Wirkung.

Bei üblichen analgetischen Dosierungen wird Buprenorphin als reiner  $\mu$ -Rezeptor-Agonist beschrieben. In klinischen Studien mit Norspan, bei denen mit reinen  $\mu$ -Opioid-Agonisten behandelte Patienten (bis zu 90 mg orales Morphin oder orales Morphin-äquivalent pro Tag) auf Norspan umgestellt

wurden, gab es keine Berichte über Abstinenzsyndrome oder Opioid-Entzugssymptome während der Umstellung vom Ausgangsopioid auf Norspan (siehe Abschnitt 4.4).

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten über die Anwendung von Norspan bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Gegen Ende der Schwangerschaft können hohe Dosen Buprenorphin auch nach kurzer Anwendungsdauer eine Atemdepression bei Neugeborenen hervorrufen. Die Langzeitanwendung von Buprenorphin während der letzten drei Schwangerschaftsmonate kann bei Neugeborenen ein Entzugssyndrom hervorrufen. Daher sollte eine Anwendung von Norspan während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, vermieden werden.

##### Stillzeit

Buprenorphin wird in die Muttermilch ausgeschieden. Studien an Ratten zeigen, dass Buprenorphin die Laktation hemmen kann. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigen, dass Buprenorphin in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3). Deshalb sollte die Anwendung von Norspan während der Stillzeit vermieden werden.

##### Fertilität

Es liegen keine Daten über die Wirkung von Buprenorphin auf die menschliche Fertilität vor. In einer Studie zur Fertilität und frühen Embryonalentwicklung wurden bei männlichen oder weiblichen Ratten keine Wirkungen auf Reproduktionsparameter beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Norspan hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Norspan kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen der Patienten soweit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein kann. Dies gilt insbesondere zu Behandlungsbeginn und im Zusammenwirken mit anderen zentral wirkenden Substanzen, u. a. Alkohol, Beruhigungsmitteln, Sedativa und Hypnotika. Eine individuelle Empfehlung sollte vom behandelnden Arzt gegeben werden. In Fällen mit stabiler Dosierung ist eine generelle Einschränkung nicht erforderlich.

Betroffenen Patienten, bei denen zu Beginn der Behandlung oder bei Titration zu höheren Dosen Nebenwirkungen (z. B. Schwindel, Schläfrigkeit, verschwommenes Sehen) auftreten, sollten mindestens in den ersten 24 Stunden nach Entfernen des Pflasters kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen, die unter Norspan in der klinischen Anwendung beobachtet wurden, sind vergleichbar denjenigen bei anderen Opioid-Analgetika, u. a. 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).

Siehe unten stehende Tabelle

Buprenorphin hat ein geringes Abhängigkeitsrisiko. Nach Absetzen von Norspan sind Entzugssymptome unwahrscheinlich. Dies ist möglicherweise auf die sehr langsame Dissoziation von Buprenorphin vom

Opioidrezeptor und das langsame Absinken der Buprenorphin-Plasmaspiegel (gewöhnlich über einen Zeitraum von 30 Stunden nach Entfernen des letzten Pflasters) zurückzuführen. Nach Langzeitanwendung von Norspan können jedoch Entzugssymptome vergleichbar denjenigen bei Opiatentzug nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Zur Symptomatik gehören Agitiertheit, Angstzustände, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinesie, Tremor und gastrointestinale Störungen.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

##### Symptome

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

##### Behandlung

Alle Pflaster sind von der Haut des Patienten zu entfernen. Die Atemwege sind freizumachen und freizuhalten, die Atmung entsprechend der Symptomatik zu unterstützen oder zu überwachen und eine angemessene Körpertemperatur und Flüssigkeitsbilanz aufrecht zu erhalten. Sauerstoff, intravenöse Flüssigkeit, Vasopressoren und andere unterstützende Maßnahmen sind entsprechend der Symptomatik einzusetzen.

Ein spezifischer Opioidantagonist wie Naloxon kann die Wirkungen von Buprenorphin aufheben, auch wenn Naloxon die Wirkungen von Buprenorphin unter Umständen weniger wirksam umkehrt als andere  $\mu$ -Opioidantagonisten. Die Behandlung mit intravenöser

MedDRA-Systemorgan- klasse	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			Überempfind- lichkeit	Anaphylaktische Reaktion		Anaphylaktoide Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitlosigkeit		Dehydratation		
Psychiatrische Erkrankungen		Verwirrtheit Depression Schlaflosigkeit Nervosität Angustzustände	Schlafstörungen Unruhe Agitiertheit Euphorische Stimmung Affektlabilität Halluzinationen Alpträume Verminderte Libido	Psychose	Arzneimittel- abhängigkeit Stimmungs- schwankungen	Depersonalisation
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Schwindel Somnolenz	Tremor	Sedierung Geschmacks- störungen Dysarthrie Hypoästhesie Gedächtnis- störung Migräne Synkope Koordinations- störungen Aufmerksamkeits- störungen Parästhesien	Gleichgewichts- störungen Sprechstörungen	Unwillkürliche Muskelkontrak- tionen	Konvulsionen
Augenerkrankungen			Trockenes Auge Verschwommenes Sehen	Sehstörungen Lidödeme Miosis		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus Vertigo		Ohrschmerzen	
Herzerkrankungen			Palpitationen Tachykardie	Angina pectoris		
Gefäßerkrankungen			Hypotonie Kreislaufkollaps Hypertonie Hautrötung	Vaso-dilatation Orthostase- syndrom		

Fortsetzung Tabelle auf Seite 4

## Fortsetzung Tabelle

MedDRA-Systemorgan- klasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Atem- wege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe	Husten Giemen Schluckauf	Atemdepression Respiratorische Insuffizienz Verschlimmerung eines Asthmas Hyperventilation Rhinitis		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation Übelkeit Erbrechen	Abdominal- schmerz Diarrhoe Dyspepsie Mundtrockenheit	Flatulenz	Dysphagie Ileus		Divertikulitis
Leber- und Gallenerkrankungen						Gallenkolik
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes	Pruritus Erythem	Ausschlag Schwitzen Exanthema	Trockene Haut Urtikaria Kontaktdermatitis	Gesichtsödem	Pusteln Bläschen	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Myasthenie	Myalgie Muskelspasmen			
Erkrankungen der Niere und der Harnwege			Harnverhalten Miktionsstörung			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Erektile Dysfunk- tion Sexuelle Funk- tionsstörungen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktion an der Applika- tionsstelle <sup>1</sup>	Müdigkeit Schwächezu- stände (Asthenie) Periphere Ödeme	Erschöpfung Fieber Rigor Ödeme Arzneimittelent- zugssyndrom Dermatitis an der Applikationsstelle* Brustschmerzen	Grippeähnliche Erkrankung		
Untersuchungen			Alaninaminotrans- ferase erhöht Gewichtsabnahme			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriff be- dingte Komplikationen			Verletzung durch Unfälle Stürze			

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

<sup>1</sup> U. a. Erythem an der Applikationsstelle, Ödem an der Applikationsstelle, Pruritus an der Applikationsstelle, Ausschlag an der Applikationsstelle.

Naloxon-Dauerinfusion sollte mit der üblichen Dosis eingeleitet werden, es können aber auch hohe Dosen erforderlich sein.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, Opioide  
ATC-Code: N02 AE01

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

Die Wirksamkeit wurde im Rahmen von sieben Phase-III-Pivotalstudien mit einer Dauer von bis zu 12 Wochen bei Patienten

mit nicht-malignen Schmerzen unterschiedlicher Genese, u. a. bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Osteoarthritis und Rückenschmerzen, untersucht. Norspan führte zu einer klinisch signifikanten Senkung der Schmerzscores (etwa 3 Punkte auf der BS-11-Skala) und einer signifikant stärkeren Schmerzkontrolle als Placebo.

Auch eine offene Langzeit-Extensionsstudie (n = 384) wurde bei Patienten mit nicht-malignen Schmerzen durchgeführt. Unter Langzeitgabe wurde eine Schmerzkontrolle bei 63 % der Patienten über sechs Monate, bei 39 % der Patienten über 12 Monate, bei 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 mal höher als nach oraler Gabe. Nach intramuskulärer oder oraler Anwendung kumuliert Buprenorphin offenbar im Gastrointestinaltrakt des Fötus – vermutlich auf Grund der biliären Ausscheidung, da der enterohepatische Kreislauf noch nicht voll entwickelt ist.



Jedes Pflaster gibt bis zu 7 Tage lang kontinuierlich Buprenorphin ab. Der Steady-State wird während der zweiten Applikation erreicht. Nach Entfernen des Norspan Pflasters nehmen die Buprenorphin-Konzentrationen mit einer mittleren Eliminationshalbwertszeit zwischen 31 und 45 Stunden ab.

#### 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 Anwendung 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 Axillarlinie, 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 als bei 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 mit gesunden Probanden verursachte die Applikation eines Heizkissens direkt auf das transdermale Pflaster einen vorübergehenden Anstieg der Blutkonzentrationen von Buprenorphin um 26 bis 55 %. Nach Entfernung der Wärmequelle normalisierten sich die Konzentrationen innerhalb von 5 Stunden. Aus diesem Grund wird empfohlen, keine Wärmequellen wie Wärmflaschen, Heizkissen oder elektrische Heizdecken direkt mit dem Pflaster in Kontakt zu bringen. Wurde ein Heizkissen unmittelbar nach Entfernung des Norspan Pflasters auf die Applikationsstelle gelegt, so veränderte dies die Resorption aus dem Hautdepot nicht.

#### Verteilung

Buprenorphin wird zu etwa 96 % an Plasmaproteine gebunden.

Studien mit intravenös appliziertem Buprenorphin zeigen 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 Metaboliten 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 und Buprenorphin-3-O-Glucuronid. Norbuprenorphin wird vor der Elimination glukuronidiert. Buprenorphin wird auch in den Fäzes ausgeschieden. In einer Studie mit 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 Wirkstoffe

Basierend auf *In-vitro*-Studien mit humanen Mikrosomen und Hepatozyten besitzt Buprenorphin in Konzentrationen, wie sie durch das Norspan 20 Mikrogramm/h Pflaster erreicht werden, nicht die Fähigkeit, den durch die CYP450 Enzyme CYP1A2, CYP2A6, CYP3A4 vermittelten Metabolismus zu inhibieren. Die Wirkung auf den Metabolismus durch CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19 wurde nicht untersucht.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

**Reproduktions- und Entwicklungstoxizität**  
Bei mit Buprenorphin behandelten Ratten wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität oder die allgemeine Reproduktionsleistung beobachtet. In Studien an Ratte und Kaninchen mit Buprenorphin zur embryo-fetalen Entwicklungstoxizität ließen sich keine embryo-fetalen toxischen Wirkungen feststellen. Eine Studie an Ratten zur prä- und postnatalen Entwicklungstoxizität mit Buprenorphin zeigte bei den Nachkommen eine Sterblichkeit und vermindertes Körpergewicht sowie gleichzeitig beim Muttertier eine verminderte Nahrungsaufnahme und klinische Anzeichen.

#### Genotoxizität

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

#### Kanzerogenes Potential

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

#### Systemische Toxizität und dermale Toxizität

In Untersuchungen an Ratten, Kaninchen, Meerschweinchen, Hunden und Minischweinchen zur Toxizität bei einmaliger und wiederholter Anwendung verursachte Norspan

minimale oder gar keine unerwünschten systemischen Ereignisse. Demgegenüber wurden bei allen untersuchten Spezies Hautirritationen beobachtet. Die vorhandenen toxikologischen Daten wiesen nicht auf ein allergisierendes Potenzial der sonstigen Bestandteile der transdermalen Pflaster hin.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Adhäsive Matrix (Buprenorphin enthaltend):  
[(9Z)-Octadec-9-en-1-yl]oleat

Povidon K90

4-Oxopentansäure

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

Adhäsive Matrix (ohne Buprenorphin):

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

Trennfolie zwischen den beiden adhäsiven Matrices mit/ohne Buprenorphin:

Poly(ethylenterephthalat)

Trägerschicht (rückseitig):

Poly(ethylenterephthalat)

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

Poly(ethylenterephthalat), silikonisiert, einseitig mit Aluminium beschichtet.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Versiegelter Beutel, Ober- und Unterseite des versiegelten Beutels bestehen aus dem gleichen heißsiegfähigen Laminat, bestehend aus (von außen nach innen) Papier, LDPE, Aluminium und Poly(acrylsäure-co-ethylen).

Versiegelter Beutel, Ober- und Unterseite des versiegelten Beutels bestehen aus dem gleichen heißsiegfähigen Laminat, bestehend aus (von außen nach innen) Papier, PET, Polyethylen, Aluminium und Poly(acrylsäure-co-ethylen).

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Das Pflaster darf nicht verwendet werden, wenn die Versiegelung des Beutels nicht intakt ist.

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Mundipharma GmbH  
Mundipharmastraße 2  
65549 Limburg  
Telefon: (0 64 31) 701-0  
Telefax: (0 64 31) 7 42 72

**Mitvertrieb:**

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

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Norspan 30 Mikrogramm/h transdermales  
Pflaster: 90197.00.00

Norspan 40 Mikrogramm/h transdermales  
Pflaster: 90198.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER  
ZULASSUNG**

11. Februar 2015

**10. STAND DER INFORMATION**

September 2015

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt