

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

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

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

TEMGESIC Ampullen

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

TEMGESIC sublingual

Jede Sublingualtablette enthält 0,2 mg Buprenorphin (entsprechend 0,216 mg Buprenorphinhydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Eine Tablette enthält 29,842 mg Lactose-Monohydrat.

TEMGESIC forte sublingual

Jede Sublingualtablette enthält 0,4 mg Buprenorphin (entsprechend 0,432 mg Buprenorphinhydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Eine Tablette enthält 29,626 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

TEMGESIC Ampullen

Injektionslösung  
 Klare, farblose Flüssigkeit.

TEMGESIC sublingual

Sublingualtabletten  
 TEMGESIC sublingual Sublingualtabletten sind weiß, rund und auf der Unterseite mit einem „L“ gekennzeichnet.

TEMGESIC forte sublingual

Sublingualtabletten  
 TEMGESIC forte sublingual Sublingualtabletten sind weiß, rund und auf der Unterseite mit einem „H“ gekennzeichnet.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

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

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

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Dosierung

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

Injektionslösung TEMGESIC Ampullen Erwachsene

Als Einzeldosis empfiehlt sich bei Erwachsenen die Gabe des Inhaltes 1 TEMGESIC Ampulle (0,3 mg Buprenorphin). Bei älteren und leichtgewichtigen Patienten reicht häufig schon die Injektion 1/2 TEMGESIC Ampulle (0,15 mg Buprenorphin; entsprechend 2–3 µg/kg Körpergewicht) zur Schmerzlinderung aus. Der Wirkungseintritt erfolgt innerhalb von 30 Minuten nach intramuskulärer und innerhalb weniger Minuten nach intravenöser Gabe. Die Wirkung hält im Allgemeinen 6 bis 8 Stunden an. Falls erforderlich, kann der Inhalt 1 TEMGESIC Ampulle (0,3 mg Buprenorphin) alle 6 bis 8 Stunden injiziert werden.

Kinder und Jugendliche

TEMGESIC Ampullen dürfen bei Kindern unter einem Jahr nicht angewendet werden. Bei Kindern können TEMGESIC Ampullen i. m. oder i. v. angewendet werden, wobei sich die Dosierung nach dem Körpergewicht richtet: Es können 3–6 µg Buprenorphin/kg Körpergewicht, bei unzureichender Wirkung maximal bis 9 µg Buprenorphin/kg Körpergewicht alle 6 bis 8 Stunden verabreicht werden. Tabelle 1 zeigt die Berechnung durchschnittlicher Einzel- und Höchstdosen.

Siehe Tabelle 1

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

Sublingualtabletten

TEMGESIC Sublingualtabletten dürfen bei Kindern unter 6 Jahren nicht angewendet werden.

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

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

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

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

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

Bestimmte Patientengruppen

Patienten mit Leberinsuffizienz

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

Dauer der Anwendung

TEMGESIC darf nicht länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn eine länger dauernde Schmerzbehandlung erforderlich ist, sollte regelmäßig und in kurzen Abständen überprüft werden (ggf. durch Anwendungspausen), ob und in welcher Dosis TEMGESIC weitergegeben werden kann.

Über eine längerfristige Verabreichung von TEMGESIC bei Kindern liegen bisher keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vor.

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

Art der Anwendung

Injektionslösung

Intramuskuläre Anwendung oder intravenöse Anwendung.

Der Inhalt der Ampullen kann intramuskulär oder langsam intravenös (über mindestens 2 Minuten) injiziert werden. Da die versehentliche intraarterielle Anwendung von Präparaten, die nicht ausdrücklich zur intraarteriellen Therapie empfohlen werden, zu Schäden führen kann, weisen wir vorsorglich darauf hin, dass die Applikation der Injektionslösung nach der angegebenen Vorschrift gewährleistet sein muss.

Sublingualtabletten

Sublinguale Anwendung.

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

Tabelle 1: Dosierung bei Kindern

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

### 4.3 Gegenanzeigen

- TEMGESIC darf nicht angewendet werden
- bei Überempfindlichkeit gegen Buprenorphin, zentral wirksame Analgetika oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
  - bei opioidabhängigen Patienten und zur Drogensubstitution,
  - bei schwerer Ateminsuffizienz,
  - bei schwerer Leberinsuffizienz.

TEMGESIC Ampullen dürfen nicht bei Kindern unter einem Jahr, TEMGESIC sublingual und TEMGESIC forte sublingual nicht bei Kindern unter 6 Jahren angewendet werden.

Darüber hinaus darf TEMGESIC sublingual nicht bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 35 kg und TEMGESIC forte sublingual nicht bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 45 kg angewendet werden.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von TEMGESIC und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von TEMGESIC zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein. Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

#### Atemdepression

Wie bei anderen stark wirksamen Opioiden kann innerhalb des empfohlenen Dosisbereichs bei Patienten unter therapeutischen Dosen von TEMGESIC eine klinisch bedeutsame Atemdepression auftreten. TEMGESIC ist mit Vorsicht bei Patienten mit beeinträchtigter Atemfunktion (z. B. chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Asthma, Cor pulmonale, verringerte Atemreserve, Hypoxie, Hyperkapnie oder vorbestehende Atemdepression) anzuwenden. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn TEMGESIC Patienten verabreicht wird, die Arzneimittel mit zentral dämpfender/atemdepressiver Wirkung gegenwärtig einnehmen oder vor kurzem angewendet haben (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten mit körperlichen und/oder den oben genannten pharmakologischen Risikofaktoren ist eine Überwachung erforderlich, und es kann eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden.

#### Schlafbezogene Atmungsstörungen

Opiode können schlafbezogene Atmungsstörungen einschließlich zentraler Schlafapnoe und schlafbezogener Hypoxämie verursachen. Die Anwendung von Opioiden

geht mit einer dosisabhängigen Erhöhung des Risikos für eine zentrale Schlafapnoe einher. Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe sollte eine Verringerung der Opioidgesamt-dosis in Betracht gezogen werden.

#### Serotoninsyndrom

Die gleichzeitige Anwendung von TEMGESIC mit anderen serotonergen Arzneimitteln wie MAO-Hemmern, selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors, SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (Serotonin Norepinephrine Re-Uptake Inhibitors, SNRI) oder trizyklischen Antidepressiva kann zu einem Serotoninsyndrom, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, führen (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn eine gleichzeitige Behandlung mit anderen serotonergen Arzneimitteln klinisch angezeigt ist, wird eine sorgfältige Beobachtung des Patienten empfohlen, insbesondere bei Behandlungsbeginn und Dosiserhöhungen.

Die Symptome des Serotoninsyndroms umfassen unter anderem Veränderungen des Gemütszustandes, autonome Instabilität, neuromuskuläre Auffälligkeiten und/oder gastrointestinale Symptome.

Wenn ein Serotoninsyndrom vermutet wird, sind je nach der Schwere der Symptome eine Dosisverringerung oder das Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

#### Abhängigkeit

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

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

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

#### Anwendung bei opioidabhängigen Patienten

Buprenorphin-haltige Analgetika können bei opioidabhängigen Patienten, die Opioid-Vollagonisten wie Methadon oder Heroin erhalten, Entzugssymptome hervorrufen. In gleicher Weise sollte TEMGESIC als Analgetikum nur mit Vorsicht bei Personen verschrieben werden, die bekannterweise Missbrauch betreiben oder bei Patienten mit Opioidabhängigkeit in der Anamnese. Beim Menschen wurden mit Buprenorphin geringe euphorisierende Wirkungen beobachtet. Dies könnte dazu führen, dass das Präparat zu einem gewissen Grad missbräuchlich ange-

wendet wird. Der gegenwärtig bestehende Ausprägungsgrad der Abhängigkeit sollte bei Patienten mit nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch und Missbrauch von Opioiden in der Anamnese vor einer Behandlung mit TEMGESIC beurteilt werden.

#### Beeinträchtigte Leberfunktion

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

Es wurde nachgewiesen, dass Buprenorphin den Druck im Gallengang in ähnlichem Umfang erhöht wie andere Opioidanalgetika, so dass eine Gabe bei Patienten mit Erkrankungen der Gallenwege mit Vorsicht erfolgen muss.

#### Nierenfunktionsstörung

Die Ausscheidung über die Niere kann verzögert sein, da ungefähr 30 % der gegebenen Dosis über die Nieren ausgeschieden werden. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kommt es zu einer Anreicherung von Buprenorphin-Metaboliten. Bei der Behandlung von Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion oder schwerer Niereninsuffizienz ist besondere Vorsicht angezeigt ( $CL_{cr} < 30$  ml/min).

#### Anwendung bei ambulanten Patienten

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

#### Kardiovaskuläre Wirkungen

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

#### Kopfverletzungen und erhöhter intrakranieller Druck

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

Akute abdominale Erkrankungen

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

Allgemeine Warnhinweise für die Arzneimittelklasse der Opiode

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

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

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

Laborwerte: Sportler müssen sich der Tatsache bewusst werden, dass es durch die Anwendung von diesem Arzneimittel zu positiven „Dopingtests“ kommen kann.

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

TEMGESIC sublingual und TEMGESIC forte sublingual enthalten Lactosemonohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

TEMGESIC sublingual und TEMGESIC forte sublingual enthalten weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Sublingualtablette, d. h. sie sind nahezu „natriumfrei“.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von TEMGESIC zusammen mit:

Alkoholischen Getränken oder alkoholhaltigen Arzneimitteln

Buprenorphin sollte nicht zusammen mit alkoholischen Getränken oder Alkohol enthaltenden Arzneimitteln eingenommen werden. Durch Alkohol wird die sedierende

Wirkung von Buprenorphin verstärkt (siehe Abschnitt 4.7).

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Anderen zentral dämpfenden Substanzen

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

Zu den zentral dämpfenden Substanzen zählen andere Opioid-Derivate (wie z. B. Methadon, Analgetika, Antitussiva), Anästhetika, Phenothiazine, andere Tranquilizer und sedierende Schlafmittel, bestimmte Antidepressiva, sedierende H<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten, Barbiturate, andere Anxiolytika als Benzodiazepine, Neuroleptika, Clonidin und verwandte Substanzen.

Serotonergen Arzneimitteln

Serotonerge Arzneimittel wie MAO-Hemmer, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors, SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (Serotonin Norepinephrine Re-Uptake Inhibitors, SNRI) oder trizyklische Antidepressiva, da das Risiko eines Serotoninsyndroms, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, erhöht ist (siehe Abschnitt 4.4).

Naltrexon

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

Weiteren Opioidanalgetika

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

CYP3A4-Inhibitoren

Nachdem der Metabolismus von Buprenorphin über das Isozym CYP3A4 erfolgt, könnte die gleichzeitige Gabe von CYP3A4-Inhibitoren zu einer herabgesetzten Clearance von Buprenorphin führen. In einer Studie zur Wechselwirkung von Buprenorphin und Ketoconazol wurden erhöhte Konzentrationen

an Buprenorphin und Norbuprenorphin gemessen. Eine engmaschige Überwachung ist daher bei Patienten erforderlich, die Buprenorphin gleichzeitig mit CYP3A4-Inhibitoren wie Macrolid-Antibiotika (z. B. Erythromycin), Antimykotika der Azol-Klasse (z. B. Ketoconazol), Gestoden, Triacetyloleandomycin oder HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Indinavir, Saquinavir und Atazanavir) erhalten. Vorsicht ist angeraten bei der Gabe von TEMGESIC an Patienten, die diese Arzneimittel anwenden, und es sollten gegebenenfalls Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden.

CYP3A4-Induktoren

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

Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern)

Ausgehend von der Erfahrung mit Morphin ist eine Wirkungssteigerung von Opioiden möglich (siehe Abschnitt 4.4). Bei der Vorbehandlung von Patienten mit bestimmten Antidepressiva (MAO-Hemmstoffen) innerhalb der letzten 14 Tage vor der Opioid-Anwendung besteht theoretisch die Möglichkeit für lebensbedrohliche Wechselwirkungen mit Einfluss auf die Hirn-, Atem und Kreislauffunktion. Die Kombination soll für bis zu 2 Wochen nach dem Absetzen von MAO-Hemmern vermieden werden.

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

Bislang wurden keine erwähnenswerten Wechselwirkungen mit Kokain beobachtet.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Buprenorphin bei Schwangeren vor. Niedrig dosierte Buprenorphin-Präparate dürfen während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Buprenorphin aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Dabei muss eine engmaschige Überwachung der Schwangeren, des Fetus und des Neugeborenen durch den Arzt erfolgen.

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

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

Stillzeit

Da Buprenorphin und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen, sollte Buprenor-

phin nicht während der Stillzeit angewendet werden.

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

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

Anwendung bei ambulanten Patienten

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

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

**4.8 Nebenwirkungen**

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung von TEMGESIC ist Müdigkeit. Schlaf, aus dem der Patient leicht geweckt werden kann, tritt vor allem bei Anwendung in der postoperativen Phase auf.

In klinischen Studien wurden als sehr häufig auftretende Nebenwirkungen Sedierung, Vertigo, Schwindelgefühl und Übelkeit beobachtet.

Liste der Nebenwirkung in Tabellenform

Die Häufigkeiten der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) aufgrund einer Buprenorphin Therapie sind im Folgenden tabellarisch dargestellt. Die Tabelle basiert auf Nebenwirkungen, die während klinischer Studien und/oder nach Markteinführung berichtet wurden.

Alle Nebenwirkungen werden nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die Häufigkeit von berichteten Nebenwirkungen bei der Anwendung nach Markteinführung kann nicht bestimmt werden, da sie aus Spontanmeldungen stammen. Folglich wird die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen als „nicht bekannt“ bezeichnet.

Siehe Tabelle auf Seite 5

Bei der Anwendung von Buprenorphin zur Substitutionstherapie wurden darüber hinaus folgende Nebenwirkungen beobachtet:

*Erkrankungen des Nervensystems:* Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit;

*Herzkrankungen und Gefäßerkrankungen:* Ohnmacht, Blutdruckabfall;  
*Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:* Atemdepression;  
*Leber- und Gallenerkrankungen:* Lebernekrose und Hepatitis.

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

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

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

**4.9 Überdosierung**

Buprenorphin hat aufgrund seiner partiellen Opioid-agonistischen/antagonistischen Eigenschaften eine hohe Sicherheitsbreite. Besonders bei nichttoleranten Personen (v. a. Kindern) können jedoch bereits bedrohliche Vergiftungen (Intoxikationen) durch therapeutische Dosen hervorgerufen werden. Auch wenn die antagonistische Aktivität von Buprenorphin sich bei Dosen manifestieren kann, die etwas über dem empfohlenen therapeutischen Bereich liegen, könnten Dosen im empfohlenen therapeutischen Bereich unter gewissen Umständen eine klinisch bedeutsame Atemdepression hervorrufen (siehe Abschnitt 4.4).

Symptome

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

pression, die zu Atemstillstand und Tod führen könnte.

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung ist der kardiale und respiratorische Zustand des Patienten engmaschig zu überwachen und es sind entsprechende unterstützende Maßnahmen einzuleiten: Nach einer standardmäßigen Intensivversorgung sind die Symptome der Atemdepression zu behandeln. Offene Atemwege und unterstützende oder kontrollierte künstliche Beatmung müssen sichergestellt werden. Bei Erbrechen ist darauf zu achten, dass es zu keiner Aspiration des Erbrochenen kommt. Der Patient sollte in eine Einrichtung verbracht werden, die mit einer kompletten Apparatur zur Wiederbelebung ausgerüstet ist. Die Anwendung eines Opioidantagonisten, d. h. Naloxon, wird trotz des im Vergleich zur Wirkung bei Opioid-Vollagonisten möglicherweise mäßigen Effekts bei der Behebung der Atemsymptome durch Buprenorphin empfohlen. Naloxon könnte zur Behebung der durch Buprenorphin hervorgerufenen Atemdepression nicht wirksam sein. Daher sollte die primäre Behandlung der Überdosierung die Wiederherstellung einer angemessenen Atemtätigkeit, im Bedarfsfall durch mechanische Unterstützung, sein. Bei der Festlegung der Behandlungsdauer und der medizinischen Überwachung, die zur Behebung der Auswirkungen einer Überdosis erforderlich sind, ist die lange Wirkdauer von Buprenorphin zu berücksichtigen. Naloxon kann schneller als Buprenorphin ausgeschieden werden, was zu einem erneuten Auftreten der zuvor kontrollierten Symptome der Buprenorphin-Überdosis führen kann.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: stark wirkendes Analgetikum, partieller Opioidrezeptoragonist, ATC-Code: N02AE01

Wirkmechanismus

Buprenorphin ist ein starkes, zentral wirkendes Analgetikum mit opioidagonistischen und antagonistischen Eigenschaften. Die analgetische Wirkung beruht auf der Interaktion mit spezifischen Opioidrezeptoren (im Wesentlichen  $\mu$ -Rezeptoren) im Zentralnervensystem.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die lange Wirkdauer von 6–8 Stunden wird durch die langsame Dissoziation des Buprenorphin vom Rezeptor sowie durch die begrenzte Aufhebbarkeit der Wirkung durch Morphin-Antagonisten aufgrund der hohen Affinität von Buprenorphin zum Rezeptor erklärt.

Buprenorphin kann einen Abfall oder – selten – auch einen Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck verursachen und wirkt außerdem antitussiv und atemdepressorisch. Wird Buprenorphin nach reinen Opioidagonisten eingesetzt, so kann in Abhängigkeit von der Höhe der Dosis der antagonistische Effekt zum Tragen kommen, d. h. die Wirkung der Agonisten, wie z. B. Morphin, kann abgeschwächt oder aufgehoben werden.

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

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Resorption

Buprenorphin wird nach intramuskulärer und sublingualer Gabe gut resorbiert. Die analgetische Wirkung setzt nach parenteraler Gabe innerhalb von 10–30 Minuten ein, nach sublingualer Gabe nach etwa 30 Minuten. Die Wirkung erreicht nach 60–120 Minuten ihr Maximum und hält 6–8 Stunden an.

Maximale Plasmaspiegel werden innerhalb von 5 Minuten nach i. m.-Gabe und ca. 200 Minuten nach sublingualer Gabe erreicht. Nach intravenöser Injektion von Buprenorphin sinken die Plasmaspiegel in der Anfangsphase mit einer Halbwertszeit von 2–5 Minuten schnell ab (Verteilungsphase). Die terminale Halbwertszeit beträgt etwa 3 Stunden. 10 Minuten nach der i. m.-Injek-

tion entsprechen die Wirkspiegel denen nach i. v.-Injektion. Die terminale Halbwertszeit nach i. m.-Gabe liegt ebenfalls bei 3 Stunden. Wegen der lang anhaltenden Rezeptorbindung korrelieren die pharmakodynamischen Wirkungen nicht mit Blutkonzentrationen oder der Eliminationshalbwertszeit von Buprenorphin.

Im menschlichen Plasma wird Buprenorphin zu 96 % an Proteine gebunden, größtenteils an alpha- und beta-Globuline. Eine Beeinflussung der Proteinbindung von Antikoagulantien (albumingebunden) ist daher wenig wahrscheinlich.

**Biotransformation**

Buprenorphin wird in der Leber metabolisiert. Es unterliegt einem Phase 1 (N-Dealkylierung)- und einem Phase 2 (O- und/oder N-Glukuronidierung)-Metabolismus.

**Elimination**

Unverändertes Buprenorphin und die Metabolite werden auch biliär ausgeschieden. Die Ausscheidung erfolgt innerhalb von 7 Tagen hauptsächlich über die Faeces und zu 27 % über den Urin. Während in den Faeces vor allem unverändertes Buprenorphin nachgewiesen wird, finden sich im Urin vor allem Glukuronid-Derivate des Buprenorphins und des N-Dealkylbuprenorphins. Die langsame fäkale Exkretionsrate lässt auf das Bestehen eines enterohepatischen Kreislaufs schließen.

**Liquorgängigkeit**

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

**Plazentagängigkeit**

Untersuchungen bei trächtigen Ratten zeigen, dass Buprenorphin die Plazentaschranke passiert. Die Buprenorphingewebespiegel des Fetus entsprechen zu Beginn der Schwangerschaft den mütterlichen Plasmaspiegeln. Mit fortschreitender Schwangerschaft ist Buprenorphin teilweise im Gastrointestinaltrakt des Fetus nachweisbar. Erst kurz vor der Geburt kann Buprenorphin von der fetalen Leber abgebaut werden und wird dann in Form von Derivaten im fetalen Magen-Darm-Trakt angetroffen.

**Übergang in die Muttermilch**

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

**Bioverfügbarkeit**

Die absolute Bioverfügbarkeit nach sublingualer Applikation liegt bei 55 %. Bei den pharmakokinetischen Parametern AUC<sub>[0-6 h]</sub>, C<sub>max</sub> und T<sub>max</sub> fanden sich zwischen der Gabe einer Tablette TEMGESIC forte sublingual und zwei Tabletten TEMGESIC sublingual keine signifikanten Unterschiede.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

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

keiten und eine reduzierte Milchproduktion zu diesen Effekten beigetragen haben. Anzeichen für Embryotoxizität einschließlich Teratogenität gab es weder bei Ratten noch bei Kaninchen.

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

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

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

TEMGESIC Ampullen

D-Glucose  
Wasser für Injektionszwecke

TEMGESIC sublingual, TEMGESIC forte sublingual

Lactose-Monohydrat,  
Maisstärke,  
Mannitol (Ph. Eur.),  
Povidon K 30,  
Citronensäure,  
Natriumcitrat 2H<sub>2</sub>O  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

**6.2 Inkompatibilitäten**

TEMGESIC Ampullen

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

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

TEMGESIC Ampullen

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

TEMGESIC sublingual, TEMGESIC forte sublingual

Blisterpackungen aus Kunststoffolien (Nylon/Aluminium/PVC), versiegelt mit einer Deckfolie aus Laminat/Aluminium/PVC/PVAc in Faltschachteln mit 20, 24, 48 und 50 Sublingualtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

EUMEDICA Pharmaceuticals GmbH  
Basler Straße 126  
79540 Lörrach  
Deutschland

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

TEMGESIC Ampullen

Zul.-Nr.: 997.00.00

TEMGESIC sublingual

Zul.-Nr.: 997.00.01

TEMGESIC forte sublingual

Zul.-Nr.: 27138.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

TEMGESIC Ampullen

Datum der Erteilung der Zulassung:  
22. August 1980

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
22. April 2008

TEMGESIC sublingual

Datum der Erteilung der Zulassung:  
22. Dezember 1982

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
22. April 2008

TEMGESIC forte sublingual

Datum der Erteilung der Zulassung:  
26. Mai 1994

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
01. Mai 2001

**10. STAND DER INFORMATION**

07/2023

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel. Buprenorphin unterliegt der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt