

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Buprenorphin Libra-Pharm® 3 Tage 35 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster

Buprenorphin Libra-Pharm® 3 Tage 52,5 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster

Buprenorphin Libra-Pharm® 3 Tage 70 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage 35 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster

Ein transdermales Pflaster enthält 20 mg Buprenorphin.

Wirkstoffhaltige Fläche: 25 cm².

Nominale Abgaberate: 35 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde (über einen Zeitraum von 72 Stunden).

Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage 52,5 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster

Ein transdermales Pflaster enthält 30 mg Buprenorphin.

Wirkstoffhaltige Fläche: 37,5 cm².

Nominale Abgaberate: 52,5 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde (über einen Zeitraum von 72 Stunden).

Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage 70 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster

Ein transdermales Pflaster enthält 40 mg Buprenorphin.

Wirkstoffhaltige Fläche: 50 cm².

Nominale Abgaberate: 70 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde (über einen Zeitraum von 72 Stunden).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Pflaster

Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage 35 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster

Hautfarbenes, an den Ecken abgerundetes, transdermales Pflaster, Größe 25 cm², mit der Aufschrift:

Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage 35 µg/h, Buprenorphin

Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage 52,5 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster

Hautfarbenes, an den Ecken abgerundetes, transdermales Pflaster, Größe 37,5 cm², mit der Aufschrift:

Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage 52,5 µg/h, Buprenorphin

Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage 70 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster

Hautfarbenes, an den Ecken abgerundetes, transdermales Pflaster, Größe 50 cm², mit der Aufschrift:

Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage 70 µg/h, Buprenorphin

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Mäßig starke bis starke Tumorschmerzen und starke Schmerzen bei ungenügender Wirksamkeit nicht opioider Schmerzmittel. Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage ist nur für Erwachsene angezeigt.

Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage ist zur Behandlung akuter Schmerzen nicht geeignet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Patienten über 18 Jahren

Die Dosierung von Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage muss der Situation des einzelnen Patienten (Schmerzstärke, Leidensdruck, individuelle Reaktion) angepasst und in regelmäßigen Abständen überprüft werden. Es ist jeweils die niedrigste ausreichend schmerzlindernde Dosierung anzustreben. Für eine entsprechend adaptive Behandlung stehen drei Stärken des transdermalen Pflasters zur Verfügung: Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage 35 Mikrogramm/Stunde, Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage 52,5 Mikrogramm/Stunde und Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage 70 Mikrogramm/Stunde.

Wahl der Anfangsdosis

Bei Patienten ohne vorherige Anwendung von Analgetika soll die Behandlung mit der niedrigsten Stärke des transdermalen Pflasters (Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage 35 Mikrogramm/Stunde) begonnen werden. Bei Vorbehandlung mit einem Analgetikum der WHO-Stufe I (Nichtopioid) oder der WHO-Stufe II (schwach wirksames Opioid) soll ebenfalls zu Beginn Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage 35 Mikrogramm/Stunde gewählt werden. Gemäß den Empfehlungen der WHO kann abhängig von der medizinischen Gesamtsituation des Patienten die Einnahme eines Nichtopioid-Analgetikums beibehalten werden.

Bei Umstellung von einem Analgetikum der WHO-Stufe III (stark wirksames Opioid) auf Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage empfiehlt es sich zur Minimierung einer Versorgungslücke, bei der Wahl der initialen Stärke des transdermalen Pflasters die Vorbehandlung nach Art des Wirkstoffs, Art der Anwendung und der durchschnittlichen Tagesdosierung zu berücksichtigen um das erneute Auftreten von Schmerzen zu vermeiden.

Allgemein ist es empfehlenswert, die Dosis individuell zu titrieren, indem mit der kleinsten Pflasterstärke (Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage 35 Mikrogramm/Stunde) begonnen wird. Klinische Erfahrungen haben gezeigt, dass Patienten, die zuvor mit höheren Tagesdosen eines stark wirksamen Opioids behandelt wurden (in der Größenordnung von etwa 120 mg oral appliziertem Morphin), die Therapie auch mit der nächstgrößeren Pflasterstärke beginnen können (siehe auch Abschnitt 5.1).

Da die Buprenorphin-Konzentrationen im Serum sowohl bei nicht mit Analgetika vorbehandelten als auch bei derart vorbehandelten Patienten nach Applikation des ersten Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage transdermalen Pflasters langsam ansteigen, ist

ein rascher Wirkungseintritt unwahrscheinlich. Eine erste Bewertung der schmerzlindernden Wirkung sollte aus diesem Grund erst nach 24 Stunden erfolgen.

Die analgetische Vormedikation (mit Ausnahme von transdermalen Opioiden) sollte nach Umstellung auf Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage über die ersten 12 Stunden in unveränderter Dosierung gegeben werden und geeignete Zusatzmedikation in den folgenden 12 Stunden bedarfsorientiert.

Dosistitrierung und Erhaltungstherapie

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

Vor Applikation der nächsthöheren Pflasterstärke von Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage muss die Gesamtmenge an Opioiden, die ggf. zusätzlich zu dem bisherigen transdermalen Pflaster angewendet wurde, bedacht werden. Das heißt, die Gesamtmenge an benötigten Opioiden muss bedacht und die Dosierung muss entsprechend angepasst werden. Patienten, die während der Erhaltungstherapie eine zusätzliche Analgetikagabe benötigen (z.B. bei Schmerzspitzen), können alle 24 Stunden 1 bis 2 Sublingualtabletten mit jeweils 0,2 mg Buprenorphin zusätzlich zu dem transdermalen Pflaster einnehmen. Bei regelmäßiger Notwendigkeit von zusätzlich 0,4 mg bis 0,6 mg Buprenorphin sublingual sollte die nächsthöhere Pflasterstärke eingesetzt werden.

Dauer der Anwendung

Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage darf auf keinen Fall länger als therapeutisch unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine länger dauernde Schmerzbehandlung mit Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage erforderlich ist, sollte sorgfältig und in regelmäßigen Abständen überprüft werden (gegebenenfalls durch Einlegen von Anwendungspausen), ob und in welchem Umfang eine weitere Behandlung erforderlich ist.

Absetzen von Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage

Nach Entfernen von Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage fällt die Buprenorphin-Konzentration im Serum kontinuierlich ab, wodurch die schmerzlindernde Wirkung noch über einen bestimmten Zeitraum erhalten bleibt. Dies muss bedacht werden, wenn im Anschluss an die Therapie mit Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage ein anderes Opioid angewendet werden soll. Allgemein gilt, dass ein nachfolgendes Opioid nicht innerhalb der nächsten 24 Stunden nach Absetzen von Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage angewendet werden darf. Derzeit liegen nur sehr wenige Informationen über

die Initialdosis eines anderen Opioids nach Absetzen von Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage vor.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage erforderlich.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Da sich die Pharmakokinetik von Buprenorphin bei Nierenversagen nicht verändert, ist die Anwendung bei Niereninsuffizienz, einschließlich Dialysepatienten, möglich.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Buprenorphin wird in der Leber metabolisiert. Die Intensität und Dauer seiner Wirkung kann bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen verändert sein. Daher sollten solche Patienten bei Behandlung mit Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage einer sorgfältigen Kontrolle unterliegen.

Kinder und Jugendliche

Da Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage bei Patienten unter 18 Jahren nicht untersucht wurde, wird eine Anwendung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage ist zur transdermalen Anwendung bestimmt. Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage soll auf nicht gereizte, gereinigte, unbehaarte, flache Hautpartien und nicht auf Hautstellen mit größeren Narben aufgebracht werden. Vorzugsweise erfolgt die Applikation am Oberkörper: auf der oberen Rückenpartie beziehungsweise unterhalb des Schlüsselbeins auf der Brust. Eventuell vorhandene Haare sollen nicht rasiert, sondern mit einer Schere entfernt werden. Falls die Applikationsstelle gereinigt werden muss, soll dies mit Wasser geschehen. Dabei dürfen weder Seife noch andere Reinigungsmittel benutzt werden. Die Anwendung von Dermatika, die das Kleben von Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage auf der ausgewählten Hautstelle beeinträchtigen könnten, ist zu vermeiden.

Die Haut muss vor der Applikation vollkommen trocken sein. Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage soll unmittelbar nach Entnahme aus dem Beutel appliziert werden. Nach Entfernen der Schutzfolie wird das transdermale Pflaster mit der flachen Hand ca. 30 Sekunden fest auf die gewählte Hautstelle gepresst. Das Pflaster wird durch Baden, Duschen oder Schwimmen nicht beeinflusst.

Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage soll kontinuierlich 3 Tage getragen werden. Nachdem das vorangegangene transdermale Pflaster entfernt wurde, ist ein neues Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage Pflaster an einer anderen Stelle anzubringen. Bevor auf dieselbe Hautstelle wieder ein neues transdermales Pflaster appliziert wird, sollte mindestens 1 Woche vergangen sein.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- opioidabhängige Patienten und zur Drogensubstitution

- Krankheitszustände, bei denen eine schwergradige Störung des Atemzentrums und der Atemfunktion vorliegt oder sich entwickeln kann
- Patienten, die MAO-Hemmer erhalten oder innerhalb der letzten 2 Wochen erhalten haben (siehe Abschnitt 4.5)
- Patienten mit Myasthenia gravis
- Patienten mit Delirium tremens
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit akuter Alkoholintoxikation, zerebralen Anfallsleiden, Kopfverletzung, Schock, Bewusstseinsstörungen unbekannter Genese sowie bei erhöhtem Hirndruck ohne Möglichkeit der Beatmung.

Buprenorphin verursacht gelegentlich eine Atemdepression. Bei Patienten mit eingeschränkter Atemfunktion beziehungsweise unter gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die auch eine Atemdepression auslösen können, soll Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage nur mit Vorsicht angewendet werden.

Buprenorphin hat ein wesentlich niedrigeres Abhängigkeitspotenzial als reine Opioid-Agonisten. In Studien mit Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage an gesunden Probanden und Patienten wurden keine Entzugsreaktionen beobachtet. Nach einer Langzeitanwendung von Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage können jedoch Entzugssymptome, die einem Opiatentzug ähnlich sind, nicht völlig ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.8). Diese Symptomatik umfasst: Erregung, Angst, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinesie, Zittern und gastrointestinale Beschwerden.

Bei Patienten, die Opiode missbräuchlich anwenden, kann die Substitution mit Buprenorphin Entzugserscheinungen verhindern. Dies hat gelegentlich zu einem Buprenorphin-Missbrauch geführt. Bei Patienten mit Neigung zu Arzneimittel-/Drogenmissbrauch ist deshalb entsprechende Vorsicht geboten.

Buprenorphin wird in der Leber metabolisiert. Die Intensität und Dauer seiner Wirkung kann bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen verändert sein. Daher sollten solche Patienten bei Behandlung mit Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage einer sorgfältigen Kontrolle unterliegen.

Die Anwendung von Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Risiko der gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder ähnlichen Substanzen

Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage und sedierenden Arzneimitteln, wie Benzodiazepinen oder ähnlichen Substanzen, kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verordnung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei Patienten angebracht für die keine alternative Behandlungsmöglichkeiten bestehen. Wenn dennoch eine gleich-

zeitige Behandlung von Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage zusammen mit sedierenden Arzneimitteln für notwendig erachtet wird, sollte eine Dosisreduktion der Arzneimittel in Betracht gezogen werden und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich sein. Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression oder Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen Patienten und ggf. ihre Bezugspersonen zu informieren auf diese Symptome zu achten (siehe Abschnitt 4.5).

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 Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage mit anderen serotonergen Arzneimitteln wie 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.

Patienten mit Fieber/äußere Wärmeeinwirkung

Fieber und äußere Wärmeeinwirkung können zu einer erhöhten Hautpermeabilität führen. Bei Anwendung von Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage können in solchen Situationen theoretisch die Buprenorphin-Konzentrationen im Serum erhöht sein. Bei Patienten mit Fieber oder anderweitig verursachter erhöhter Hauttemperatur sollte deshalb bei Behandlung mit Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage auf evtl. verstärkte Opioidreaktionen geachtet werden. Das transdermale Pflaster darf keiner starken Hitze (z.B. Sauna, Infrarot-Strahlung) ausgesetzt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Anwendung von MAO-Hemmstoffen innerhalb der letzten 14 Tage vor einer Anwendung des Opioids Pethidin sind lebens-

bedrohliche Wechselwirkungen beobachtet worden, die das Zentralnervensystem sowie Atmungs- und Kreislauffunktion betrafen. Die gleichen Wechselwirkungen mit MAO-Hemmstoffen sind bei Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage nicht auszuschließen (siehe Abschnitt 4.3).

Bei gemeinsamer Anwendung von Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage mit anderen Opioiden, Anästhetika, Hypnotika, Sedativa, Antidepressiva, Neuroleptika und generell mit Arzneimitteln, die dämpfende Wirkungen auf Atmung und zentrales Nervensystem haben, kann es zur gegenseitigen Verstärkung von ZNS-Effekten kommen. Dies gilt auch für die Anwendung mit Alkohol.

Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage sollte bei gleichzeitiger Verabreichung mit serotonergen Arzneimitteln, wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors, SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (Serotonin Norepinephrine Re-Uptake Inhibitors, SNRI) oder trizyklische Antidepressiva vorsichtig angewendet werden, da das Risiko eines Serotoninsyndroms, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, erhöht ist (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gemeinsamer Anwendung mit CYP-3A4-Inhibitoren (z. B. Grapefruitsaft) oder Induktoren kann die Wirkung von Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage gesteigert (Inhibitoren) oder gemindert (Induktoren) sein.

Sedativa, wie Benzodiazepine oder ähnliche Substanzen

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden mit sedierenden Arzneimitteln, wie Benzodiazepinen oder ähnlichen Substanzen, erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund zusätzlicher ZNS-dämpfender Wirkungen. Die Dosis von Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage und die Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt sein (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten für die Anwendung von Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Gegen Ende der Schwangerschaft können hohe Dosen von Buprenorphin, auch nach kurzer Anwendungsdauer, eine Atemdepression bei Neugeborenen induzieren. Die chronische Anwendung von Buprenorphin während der letzten drei Schwangerschaftsmonate kann bei Neugeborenen ein Entzugssyndrom hervorrufen.

Daher ist die Anwendung von Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Stillzeit

Buprenorphin wird beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden.

Studien an Ratten haben gezeigt, dass Buprenorphin die Laktation hemmen kann.

Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Ein Einfluss von Buprenorphin auf die menschliche Fertilität ist nicht bekannt. Buprenorphin hatte in Tierversuchen keinen Einfluss auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit beeinflussen, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird.

Dies trifft insbesondere zu Behandlungsbeginn, im Falle von Dosierungsänderungen sowie im Zusammenwirken mit anderen zentral wirksamen Mitteln, einschließlich Alkohol, Beruhigungsmitteln, Sedativa und Hypnotika zu.

Patienten, die aus zuvor genannten Gründen Anzeichen für ein beeinträchtigtes Reaktionsvermögen, wie z. B. Schwindel, Müdigkeit, verschwommenes Sehen oder Doppeltsehen, zeigen, sollten während und bis zu 24 Stunden nach Entfernen des transdermalen Pflasters weder ein Fahrzeug führen noch Maschinen bedienen.

Treten die oben erwähnten Symptome nicht auf, so sind Patienten, deren Dosierung stabil eingestellt ist, nicht unbedingt in ihrer Fähigkeit eingeschränkt, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach der Anwendung von Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage in klinischen Studien und im Rahmen der Überwachung nach Markteinführung berichtet.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$),

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die am häufigsten berichteten systemischen Nebenwirkungen waren Übelkeit und Erbrechen.

Die am häufigsten berichteten lokalen Nebenwirkungen waren Erytheme und Juckreiz.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Schwere allergische Reaktionen*

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Appetitverlust

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Verwirrtheit, Schlafstörungen, Unruhe

Selten: Psychotomimetische Effekte (z. B. Halluzinationen, Angstzustände, Alpträume), Libidoverminderung

Sehr selten: Abhängigkeit, Stimmungsschwankungen

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen

Gelegentlich: Sedierung, Somnolenz

Selten: Konzentrationsstörungen, Sprachstörung, Benommenheit, Gleichgewichtsstörungen, Parästhesien (z. B. Hautprickeln und brennende Hautirritationen)

Sehr selten: Faszikuläre Muskelzuckungen, Geschmacksstörungen

Augenerkrankungen

Selten: Sehstörungen, verschwommenes Sehen, Lidödeme

Sehr selten: Miosis

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Sehr selten: Ohrschmerz

Herz- und Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Beeinflussung der Kreislaufregulation (wie Hypotonie oder in seltenen Fällen Kreislaufkollaps)

Selten: Hitzegefühl

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Kurzatmigkeit

Selten: Atemdepression

Sehr selten: Hyperventilation, Schluckauf

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit

Häufig: Erbrechen, Verstopfung

Gelegentlich: Mundtrockenheit

Selten: Sodbrennen

Sehr selten: Brechreiz

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Erytheme, Juckreiz

Häufig: Exantheme, Schwitzen

Gelegentlich: Ausschlag

Selten: Urtikaria

Sehr selten: Pusteln, Bläschen

Nicht bekannt: Kontaktdermatitis, Hautfärbung an der Anwendungsstelle

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Harnverhalt, Miktionsstörungen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Erektionsschwäche

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Ödeme, Müdigkeit

Gelegentlich: Abgeschlagenheit

Selten: Entzugerscheinungen**, Reaktionen am Verabreichungsort

Sehr selten: Schmerzen im Brustkorb

* In einigen Fällen traten verzögert allergische Reaktionen mit deutlichen Entzündungszeichen auf. In diesen Fällen ist die

Behandlung mit Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage zu beenden.

** Buprenorphin hat ein geringes Abhängigkeitsrisiko. Nach Absetzen von Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage sind Entzugssymptome unwahrscheinlich, da Buprenorphin sehr langsam von den Opiatrezeptoren dissoziiert und die Buprenorphin-Konzentrationen im Serum kontinuierlich abnehmen (gewöhnlich über einen Zeitraum von 30 Stunden nach Entfernen des letzten transdermalen Pflasters). Nach Langzeitanwendung von Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage können Entzugssymptome wie bei einem Opiatentzug jedoch nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Zur Symptomatik gehören Unruhe, Angst, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinesie, Zittern und Magen-Darm-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 anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Buprenorphin besitzt eine große therapeutische Breite. Da Buprenorphin kontrolliert in kleinen Mengen in den Blutkreislauf abgegeben wird, ist es unwahrscheinlich, dass hohe bzw. toxische Buprenorphin-Konzentrationen im Blut auftreten. Die maximale Buprenorphin-Konzentration im Serum nach Applikation von Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage 70 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster ist um das 6-Fache niedriger als nach intravenöser Applikation der therapeutischen Dosis von 0,3 mg Buprenorphin.

Symptome

Grundsätzlich treten nach einer Überdosis Buprenorphin ähnliche Symptome auf, wie sie auch bei anderen zentral wirksamen Analgetika (Opioiden) zu erwarten sind. Sie umfassen Atemdepression, Sedierung, Somnolenz, Übelkeit, Erbrechen, Kreislaufkollaps und ausgeprägte Miosis.

Behandlung

Es sind die allgemeinen Notfallmaßnahmen anzuwenden. Die Atemwege sind freizuhalten (Aspiration!), Atmung und Kreislauf entsprechend den Symptomen aufrechtzuerhalten. Die Möglichkeiten, die durch Buprenorphin hervorgerufene Atemdepression durch Naloxon aufzuheben, sind begrenzt. Hierzu ist Naloxon in hohen Dosen als wiederholter Bolus oder als Infusion zu verabreichen (z. B. beginnend mit einem intravenösen Bolus von 1 bis 2 mg. Nach Erreichen eines adäquaten antagonistischen Effekts wird die Anwendung als Infusion empfohlen, um die Plasmaspiegel von Naloxon aufrechtzuerhalten). Eine ausreichende Beatmung muss daher sichergestellt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opioido, Oripavin-Derivate.

ATC-Code: N02AE01

Buprenorphin ist ein stark wirksames Opioid mit agonistischer Aktivität am μ -Opioidrezeptor und antagonistischer Aktivität am κ -Opioidrezeptor. Die Eigenschaften von Buprenorphin scheinen vergleichbar mit denen von Morphin, die Substanz weist jedoch spezifische pharmakologische und klinische Besonderheiten auf.

Darüber hinaus muss der Einfluss zahlreicher Faktoren (wie z. B. Indikation, klinische Situation, Art der Anwendung und interindividuelle Variabilität) auf die analgetische Wirksamkeit bei einem Vergleich verschiedener Analgetika berücksichtigt werden.

In der täglichen klinischen Praxis werden unterschiedliche Opioido mittels einer relativen Potenz eingeordnet, obwohl dies eine Vereinfachung darstellt.

Die relative Potenz von Buprenorphin in unterschiedlichen Darreichungsformen und verschiedenen klinischen Situationen ist in der Literatur wie folgt beschrieben worden:

- Morphin peroral: Buprenorphin intramuskulär als 1:67–150 (Einmalgabe; Akutschmerzmodell)
- Morphin peroral: Buprenorphin sublingual als 1:60–100 (Einmalgabe, Akutschmerzmodell, Mehrfachgabe, chronischer Schmerz, Tumorschmerz)
- Morphin peroral: Buprenorphin transdermal als 1:75–115 (Mehrfachgabe, chronischer Schmerz)

Die Nebenwirkungen sind denen anderer starker Opioid-Analgetika vergleichbar.

Das Abhängigkeitspotenzial von Buprenorphin scheint niedriger als das von Morphin.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Eigenschaften des Wirkstoffs

Die Bindung von Buprenorphin an Plasmaproteine beträgt etwa 96 %.

Buprenorphin wird in der Leber zu N-Dealkylbuprenorphin (Norbuprenorphin) und glukuronidierten Metaboliten verstoffwechselt. Zwei Drittel des Wirkstoffs werden unverändert mit den Fäzes ausgeschieden und ein Drittel als Konjugate von unverändertem oder dealkyliertem Buprenorphin über die Harnwege. 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 Plazentaschranke passiert. Nach parenteraler Gabe waren die Konzentrationen im Gehirn (nur unverändertes Buprenorphin vorhanden) 2- bis 3-fach höher als nach oraler Gabe. Nach intramuskulärer beziehungsweise oraler Verabreichung kumulierte Buprenorphin offenbar im Gastrointestinaltrakt des Fetus – vermutlich aufgrund der biliären Ausscheidung, da der enterohepatische Kreislauf nicht vollständig entwickelt ist.

Eigenschaften von Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage bei gesunden Probanden

Nach Applikation von Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage wird Buprenorphin über die Haut aufgenommen. Die kontinuierliche Abgabe von Buprenorphin in den Kreislauf erfolgt durch kontrollierte Freisetzung aus dem anhaftenden Polymer-Matrix-System.

Nach der ersten Applikation von Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage steigt die Buprenorphin-Konzentration im Plasma langsam an und erreicht die minimaleffektive Konzentration von 100 pg/ml nach 12 bis 24 Stunden. In Studien an gesunden Probanden mit Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage 35 Mikrogramm/Stunde wurde eine durchschnittliche maximale Konzentration C_{max} von 200 bis 300 pg/ml und eine durchschnittliche t_{max} von 60 bis 80 Stunden ermittelt.

In einer weiteren Studie wurden Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage 35 Mikrogramm/Stunde und Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage 70 Mikrogramm/Stunde im Cross-over-Design untersucht. Diese Studie zeigte die Dosisproportionalität der beiden Wirkstärken.

Nach Entfernen von Buprenorphin Libra-Pharm 3 Tage fielen die Buprenorphin-Konzentrationen im Plasma kontinuierlich ab mit einer Halbwertszeit von etwa 30 Stunden (im Mittel 22 bis 36 Stunden). Die kontinuierliche Resorption von Buprenorphin aus dem Hautdepot führt zu einer langsameren Elimination als nach intravenöser Anwendung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Standarduntersuchungen zur Toxikologie ergaben keine Hinweise auf ein besonderes Gefahrenpotenzial für den Menschen. In Studien mit wiederholter Gabe von Buprenorphin bei Ratten wurde eine reduzierte Körpergewichtszunahme beobachtet.

Studien zur Fertilität und allgemeinen Reproduktionsfähigkeit an Ratten zeigten keine nachteiligen Effekte. Untersuchungen an Ratten und Kaninchen haben Hinweise auf Fetotoxizität und einen erhöhten Postimplantationsverlust ergeben, wenn auch nur bei maternalen toxischen Dosen.

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 beziehungsweise der Laktation ergeben. Es liegen Hinweise vor, dass Geburtsschwierigkeiten und eine reduzierte Milchproduktion zu diesen Effekten beigetragen haben. Anzeichen für Embryotoxizität, einschließlich Teratogenität, gab es weder bei Ratten noch bei Kaninchen.

Untersuchungen in vitro und in vivo zum mutagenen Potenzial von Buprenorphin zeigten keine klinisch relevanten Effekte.

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

Die vorhandenen toxikologischen Daten wiesen nicht auf ein allergisierendes Poten-

zial der sonstigen Bestandteile der transdermalen Pflaster hin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

*Selbstklebende Matrix
(mit Buprenorphin):*

Oleyloleat
Povidon K90
4-Oxopentansäure
Poly[acrylsäure-co-butylacrylat-co-(2-ethylhexyl)acrylat-co-vinylacetat]
(5:15:75:5), quervernetzt

*Selbstklebende Matrix
(ohne Buprenorphin)*

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

*Trennfolie zwischen den beiden
selbstklebenden Matrices mit und
ohne Buprenorphin:*

Poly(ethylenterephthalat)-Folie

Trägerschicht

Poly(ethylenterephthalat)-Gewebe

Schutzfolie

(wird vor dem Aufkleben entfernt):

Poly(ethylenterephthalat)-Folie, silikonisiert,
einseitig mit Aluminium beschichtet

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen
Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Art des Behältnisses:

Kindersicherer versiegelter Beutel; Ober-
und Unterschicht bestehen aus dem glei-
chen heißsiegelfähigen Laminat, bestehend
aus (von außen nach innen) Papier, LDPE,
Polyethylen Aluminium und Poly(acrylsäure-
co-ethylen).

Packungsgrößen:

Packungen mit 4, 5, 8, 10, 16 oder 20 ein-
zeln versiegelten transdermalen Pflastern.

Es werden möglicherweise nicht alle Pa-
ckungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfall-
material ist entsprechend den nationalen
Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Libra-Pharm GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Tel.: 0241 569-1111
Fax: 0241 569-1112

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

95490.00.00
95491.00.00
95492.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

21.11.2016

10. STAND DER INFORMATION

07/2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig/Betäubungsmittel

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt