# FACHINFORMATION

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Norspan® 5 Mikrogramm/Stunde
1 transdermales Pflaster enthält 5 mg Buprenorphin auf einer Fläche von 6,25 $cm^2$ und setzt nominal 5 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde über einen Zeitraum von 7 Tagen frei.

Norspan® 10 Mikrogramm/Stunde
1 transdermales Pflaster enthält 10 mg Buprenorphin auf einer Fläche von 12,5 $cm^2$ und
setzt nominal 10 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde über einen Zeitraum von 7 Tagen frei.

Norspan® 20 Mikrogramm/Stunde
1 transdermales Pflaster enthält 20 mg Buprenorphin auf einer Fläche von 25 $cm^2$ und
setzt nominal 20 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde über einen Zeitraum von 7 Tagen frei.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Pflaster

Beiges, an den Ecken abgerundetes Pflaster.

Quadratisches Pflaster mit der Aufschrift Norspan 5 µg/h,
Rechteckiges Pflaster mit der Aufschrift Norspan 10 µg/h
Quadratisches Pflaster mit der Aufschrift Norspan 20 µg/h

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

Norspan ist nicht zur Behandlung akuter Schmerzen geeignet.

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/Stunde 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 sind nach Bedarf gegebenenfalls zusätzlich schnell wirksame Analgetika erforderlich (siehe Abschnitt 4.5), bis unter Norspan eine analgetische Wirkung erreicht ist.

Während des Titrationsprozesses kann die Dosis alle 3 Tage (72 Stunden) angepasst werden. Danach sollte das 7-Tage Dosis Intervall eingehalten werden. Weitere Dosissteigerungen können dann je nach Notwendigkeit einer weiteren Schmerzlinderung und entsprechend des analgetischen Ansprechens des Patienten auf das Pflaster erfolgen.

Zur Dosissteigerung sollte das gegenwärtig applizierte Pflaster durch ein Pflaster mit höherer Wirkstärke ersetzt oder eine Kombination von Pflastern an verschiedenen Körperstellen angewendet werden, um die gewünschte Dosis zu erreichen. Es wird empfohlen, nicht mehr als zwei Pflaster gleichzeitig zu applizieren und die maximale Gesamtdosis von 40 Mikrogramm/Stunde Norspan nicht zu überschreiten. In den darauffolgenden 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.

Falls keine adäquate Schmerzkontrolle erreicht wird, sollte das Vorliegen einer Hyperalgesie, Gewöhnung und ein Fortschreiten der zugrunde liegenden Erkrankung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Eine Dosisverringerung von Norspan, ein Absetzen der Therapie mit Norspan oder eine Neubewertung der Therapie kann angezeigt sein.

*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/Stunde 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.

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

*Patienten mit Leberinsuffizienz*
Bei Patienten mit einer leichten bis mäßig eingeschränkten Leberfunktion ist keine Dosisanpassung von Norspan erforderlich.

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

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

Art der Anwendung

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

*Applikation des Pflasters*
Um eine wirksame Analgesie von Buprenorphin zu gewährleisten und das Potenzial von Hautreaktionen zu minimieren (siehe Abschnitt 4.4), sollten die folgende Anwendungshinweise beachtet werden:

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 nur sauberes Wasser verwendet werden. Seifen, Alkohol, Öle, Lotionen oder Scheuermittel dürfen nicht verwendet werden. Die Haut muss vor Aufkleben des Pflasters trocken sein. Norspan sollte unmittelbar nach der Entnahme aus dem 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.

*Behandlungsziele und Absetzen der Behandlung*
Vor Beginn der Behandlung mit Norspan sollte eine Behandlungsstrategie, einschließlich Behandlungsdauer und Behandlungszielen sowie ein Plan für das Behandlungsende gemeinsam mit dem Patienten und in Übereinstimmung mit den Leitlinien zur Schmerztherapie vereinbart werden. Während der Behandlung sollte

ein häufiger Kontakt zwischen Arzt und Patient stattfinden, um die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung zu beurteilen, die Beendigung der Behandlung in Erwägung zu ziehen und die Dosis bei Bedarf anzupassen. Wenn ein Patient die Therapie mit Norspan nicht mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis schrittweise zu reduzieren, um Entzugserscheinungen zu vermeiden. Bei unzureichender Schmerzkontrolle sollte die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Gewöhnung (Toleranz) und einer Progression der Grunderkrankung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nach Entfernen des Pflasters nehmen die Buprenorphin-Serumkonzentrationen langsam ab, so dass der analgetische Effekt über einen gewissen Zeitraum weiter besteht. Dies ist zu berücksichtigen, wenn sich an eine Therapie mit Norspan eine Therapie mit anderen Opioiden anschließen soll. Allgemein gilt, dass ein Opioid zur Folgebehandlung nicht vor Ablauf von 24 Stunden nach Entfernung des Pflasters verabreicht werden sollte.
Derzeit liegen nur begrenzte Informationen über die Initialdosis anderer Opioide nach Absetzen des transdermalen Pflasters vor (siehe Abschnitt 4.5).

*Anwendungsdauer*
Norspan soll nicht länger als notwendig angewendet werden.

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

## 4.3 Gegenanzeigen

Norspan darf nicht angewendet werden bei

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

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Norspan sollte mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit:

- Atemdepression
- gleichzeitiger Anwendung von anderen zentraldämpfend wirkenden Arzneimitteln (siehe unten und Abschnitt 4.5)
- Anwendung von serotonergen Arzneimitteln (siehe unten und Abschnitt 4.5)
- psychischer Abhängigkeit (Arzneimittelsucht), Missbrauchsprofil und Vorgeschichte von Drogen- und/oder Alkoholmissbrauch (siehe unten)
- Schlaf-Apnoe

- akuter Alkoholintoxikation
- Kopfverletzungen, intrakraniellen Läsionen oder erhöhtem intrakraniellem Druck, Schock, Bewusstseinsstörungen unbekannter Genese
- schwerer Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2)
- Obstipation

Atemdepression
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 (siehe Abschnitt 4.9). Bei der Verordnung von Norspan an Patienten mit anamnestisch bekanntem oder vermutetem Drogen- oder Alkoholmissbrauch oder Patienten mit einer schwerwiegenden psychiatrischen Erkrankung ist Vorsicht geboten.

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden wie z. B. Buprenorphin und sedierenden Arzneimitteln wie z. B. Benzodiazepinen oder vergleichbaren Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verordnung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verordnung von Buprenorphin zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet 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 zu informieren auf diese Symptome zu achten (siehe Abschnitt 4.5).

Serotoninsyndrom
Die gleichzeitige Anwendung von Norspan 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 lebens-bedrohlichen 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.

Buprenorphin ist ein μ-Opioidagonist, der als reiner Agonist in Bezug auf Analgesie und als partieller Agonist in Bezug auf seine atemdepressiven Eigenschaften (siehe Abschnitt 5.1) wirkt.

Wirkungen bei längerfristiger Anwendung und Gewöhnung
Bei allen Patienten kann die wiederholte Anwendung von Opioiden zur Entwicklung einer Gewöhnung an die analgetische Wirkung, Hyperalgesie, körperlichen oder psychischen Abhängigkeit führen, wohingegen bei einigen

Nebenwirkungen wie z. B. der opioid-induzierten Obstipation nur eine teilweise Gewöhnung auftritt. Vor allem von Patienten mit chronischen, nicht durch Krebs hervorgerufenen Schmerzen wurde berichtet, dass sie bei einer Dauerbehandlung langfristig keine nennenswerte Verbesserung ihrer Schmerzsymptomatik erfahren. Es wird empfohlen, die Notwendigkeit einer weiteren Norspan-Therapie bei jeder neuen Verordnung für die Patienten zu überprüfen. Falls das Fortführen der Behandlung keinen Nutzen erbringt, sollte die Dosis allmählich verringert werden, um einem Entzugssyndrom vorzubeugen.

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)
Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Norpsan können sich eine Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit und eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln. Die wiederholte Anwendung von Norpsan kann zu einer Opioidgebrauchsstörung führen. Eine höhere Dosis und längere Dauer der Opioidbehandlung können das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln. Durch Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Norpsan kann es zu einer Überdosierung und/oder zum Tod kommen. Das Risiko, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln, ist bei Patienten mit einer Substanzgebrauchsstörung (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären Vorgeschichte (Eltern oder Geschwister), bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen in der persönlichen Vorgeschichte (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) erhöht.

Vor Beginn der Behandlung mit Norpsan und während der Behandlung sollten die Behandlungsziele und ein Plan für die Beendigung der Behandlung mit dem Patienten vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung sollte der Patient außerdem über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufgeklärt werden. Den Patienten sollte geraten werden, sich bei Auftreten dieser Anzeichen mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Die Patienten müssen auf Anzeichen eines Suchtverhaltens (*drug-seeking behaviour*) überwacht werden (z. B. zu frühe Anfrage nach Folgerezepten). Hierzu gehört auch die Überprüfung der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und Psychopharmaka (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden. Wenn ein Absetzen von Opioiden erfolgen soll, siehe Abschnitt 4.4. „Wirkungen bei längerfristiger Anwendung und Gewöhnung“.

Entzugssyndrom
Bei abrupter Beendigung der Therapie kann ein Entzugssyndrom auftreten. Entzugserscheinungen (Abstinenzsyndrom), wenn sie überhaupt auftreten, sind im Allgemeinen leicht, beginnen nach 2 Tagen und können bis zu 2 Wochen anhalten. Entzugssymptome sind u. a. Agitiertheit, Angst, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinesie, Tremor und gastrointestinale Störungen. Wenn die Therapie mit Buprenorphin nicht mehr länger erforderlich ist, kann es ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten der Symptome eines Entzugssyndroms zu vermeiden. Die Gabe von Buprenorphin bei Personen, die physisch von reinen μ-Opioid-Agonisten abhängig sind, kann ein Entzugssyndrom auslösen, abhängig vom Grad der körperlichen Abhängigkeit sowie dem Zeitpunkt der Gabe und der Dosis von Buprenorphin.

Schlafbezogene Atmungsstörungen
Opioide 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 Opioid-Gesamtdosis in Betracht gezogen werden.

Hautreaktionen an der Applikationsstelle
Um das Risiko des Auftretens von Hautreaktionen an der Applikationsstelle zu minimieren, ist es wichtig, die Dosierungsanweisungen zu befolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Reaktionen an der Applikationsstelle mit Norspan zeigen sich in der Regel durch eine leichte oder mäßige Hautentzündung (Kontaktdermatitis), deren typisches Erscheinungsbild Erytheme, Ödeme, Pruritus, Ausschlag, kleine Bläschen (Vesikel) und ein schmerzhaftes/brennendes Gefühl an der Applikationsstelle umfassen kann. Meistens ist die Ursache eine Hautreizung (irritierende Kontaktdermatitis) und die Reaktionen klingen spontan ab, nachdem Norspan entfernt wurde.

Patienten und Pflegepersonal sollten entsprechend instruiert werden, die Applikationsstellen auf solche Reaktionen zu überwachen. Wenn der Verdacht auf eine allergische Kontaktdermatitis besteht, sollten entsprechende diagnostische Verfahren durchgeführt werden, um festzustellen, ob eine Sensibilisierung aufgetreten ist und welche Ursache sie tatsächlich hat (Buprenorphin und/oder andere Bestandteile des Pflasters).

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. Bei diesen Patienten reicht eine reduzierte Dosis unter Umständen bereits aus.

Nalmefen und Naltrexon
Nalmefen und Naltrexon sind zur Behandlung von Alkoholismus indiziert, wirken jedoch als Opioidantagonisten, die die Wirkung von Buprenorphin verringern. Bei gleichzeitiger Anwendung führt dies zu einem höheren Buprenorphin-Dosierungsbedarf und damit zu einem erhöhten Risiko einer Atemdepression aufgrund einer Überdosierung, wenn die gleichzeitige Anwendung von Nalmefen oder Naltrexon unterbrochen oder abgebrochen wird. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Nalmefen, Naltrexon und Buprenorphin kann das Auftreten einer Atemdepression verzögert sein. Nalmefen und Naltrexon können bei opioidabhängigen Personen auch ein plötzliches Auftreten von anhaltenden und intensiven Opioid-Entzugssymptomen auslösen. Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin und Nalmefen oder Naltrexon sollte vermieden werden.

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.

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

Schwere fiebrige Erkrankungen können die Absorptionsrate von Buprenorphin aus Norspan transdermalen Pflastern erhöhen.

Beim Menschen wurden unter Buprenorphin-Therapie begrenzte euphorisierende Wirkungen beobachtet. Dies könnte zu einem gewissen Missbrauch des Arzneimittels führen.

Endokrines System

Opioide können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- oder -Gonaden-Achsen beeinflussen. Zu den möglichen Veränderungen zählen ein Anstieg von Prolaktin im Serum und eine Abnahme von Kortisol und Testosteron im Plasma. Aufgrund dieser Hormonveränderungen können sich klinische Symptome manifestieren.

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. Die Anwendung von Norspan als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Wirkstoffe auf die Pharmakokinetik von Buprenorphin

Buprenorphin wird primär durch Glukuronidierung und im geringeren Maß (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 (wie 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 werden kann, kann die hepatische Elimination von Buprenorphin verlangsamen.

Pharmakodynamische 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).

Norspan sollte bei gleichzeitiger Verabreichung mit folgenden Arzneimitteln vorsichtig angewendet werden:

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).
ZNS-dämpfende Arzneimittel: 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-dämpfenden Wirkungen.
Die gleichzeitige Anwendung von Norspan und Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin) kann zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung, Koma oder Tod führen (siehe Abschnitt 4.4).
Die gleichzeitige Anwendung von Norspan und Anticholinergika oder Arzneimitteln mit anticholinerger Wirkung (z. B. trizyklische Antidepressiva, Antihistaminika, Antipsychotika, Muskelrelaxantien, Antiparkinson-Arzneimitteln) kann zu verstärkten anticholinergen Nebenwirkungen führen.
Die gleichzeitige Anwendung mit sedierenden Arzneimitteln wie z. B. Benzodiazepinen oder vergleichbaren Arzneimitteln 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). Zu diesen Arzneimitteln zählen Sedativa oder Hypnotika, Allgemeinanästhetika, andere Opioid-Analgetika, Phenothiazine, zentral wirksame Antiemetika, Benzodiazepine und Alkohol.

- Opioidantagonisten, die zur Behandlung von Alkoholabhängigkeit eingesetzt werden: Nalmefen oder Naltrexon können die therapeutische Wirkung von Buprenorphin blockieren und verringern und bei opioidabhängigen Personen auch ein plötzliches Auftreten von anhaltenden und intensiven Opioid-Entzugssymptomen auslösen. Eine gleichzeitige Verabreichung während der Behandlung mit transdermalem Buprenorphin sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).
  Bei typischen analgetischen Dosierungen wird Buprenorphin als reiner μ-Rezeptor-Agonist beschrieben. In klinischen Studien mit Norspan, bei denen mit reinen μ-Opioid-Agonisten behandelte Patienten (bis zu 90 mg orales Morphin oder orales Morphinäquivalent pro Tag) auf Norspan umgestellt wurden, gab es keine Berichte über Abstinenzsyndrome oder Opioid-Entzugserscheinungen 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 Frauen vor. Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. (siehe Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Buprenorphin passiert die Plazentaschranke und Buprenorphin und der aktive Metabolit Norbuprenorphin können im Serum, Urin und Mekonium von Neugeborenen nach einer Exposition im Uterus nachgewiesen werden.

Gegen Ende der Schwangerschaft können hohe Dosen von Buprenorphin auch bereits nach kurzer Anwendungsdauer eine Atemdepression bei Neugeborenen hervorrufen. Die Langzeitanwendung von Buprenorphin während der Schwangerschaft kann bei Neugeborenen ein Opioid-Entzugssyndrom hervorrufen.

Deshalb sollte Norspan während der Schwangerschaft und von Frauen im gebärfähigen Alter ohne zuverlässige Verhütungsmethode nicht angewendet werden, es sei denn, dass ein möglicher Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Stillzeit
Buprenorphin wird beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden. Studien an Ratten haben gezeigt, dass Buprenorphin die Laktation hemmen kann. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Tierdaten haben eine Ausscheidung von Buprenorphin in die Milch gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Norspan sollte während der Stillzeit mit Vorsicht angewendet 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 das Bedienen von Maschinen. Norspan kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt insbesondere zu Behandlungsbeginn und im Zusammenwirken mit anderen zentral wirkenden Substanzen, einschließlich Alkohol, Beruhigungsmitteln, Sedativa und Hypnotika. Eine individuelle Empfehlung sollte vom behandelnden Arzt gegeben werden. Eine generelle Einschränkung ist nicht erforderlich in Fällen mit stabiler Dosierung.

Patienten, bei denen zu Beginn der Behandlung oder bei Titration zu höheren Dosen Nebenwirkungen auftreten (z. B. Schwindel, Schläfrigkeit, verschwommenes Sehen), 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 ähnlich, wie die bei anderen Opioid-Analgetika, z. B. Atemdepression (insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen) und Hypotonie (siehe Abschnitt 4.4).

Folgende Nebenwirkungen sind aufgetreten:
Sehr häufig (≥ 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), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems:

| | |
|---|---|
| Gelegentlich: | Überempfindlichkeit |
| Selten: | Anaphylaktische Reaktion |
| Nicht bekannt: | Anaphylaktoide Reaktion |

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

| | |
|---|---|
| Häufig: | Appetitlosigkeit |
| Selten: | Dehydratation |

Psychiatrische Erkrankungen:

| | |
|---|---|
| Häufig: | Verwirrtheit, Depression, Schlaflosigkeit, Nervosität, Angstzustände |
| Gelegentlich: | Affektlabilität, Schlafstörungen, Unruhe, Agitiertheit, euphorische Stimmung, Halluzinationen, verminderte Libido, Albträume, Aggressionen |
| Selten: | Psychose |

| | |
|---|---|
| Sehr selten: | Arzneimittelabhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4), Stimmungsschwankungen |
| Nicht bekannt: | Depersonalisation |

Erkrankungen des Nervensystems:

| | |
|---|---|
| Sehr häufig: | Kopfschmerzen, Schwindel, Somnolenz |
| Häufig: | Tremor |
| Gelegentlich: | Sedierung, Geschmacksstörungen, Dysarthrie, Hypoästhesie, Gedächtnisstörung, Migräne, Synkope, Koordinationsstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Parästhesien |
| Selten: | Gleichgewichtsstörungen, Sprechstörungen |
| Sehr selten: | Unwillkürliche Muskelkontraktionen |
| Nicht bekannt: | Krampfanfälle, Schlaf-Apnoe Syndrom, Hyperalgesie |

Augenerkrankungen:

| | |
|---|---|
| Gelegentlich: | Trockenes Auge, verschwommenes Sehen |
| Selten: | Sehstörungen, Lidödeme, Miosis |

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

| | |
|---|---|
| Gelegentlich: | Tinnitus, Vertigo |
| Sehr selten: | Ohrschmerzen |

Herzerkrankungen:

| | |
|---|---|
| Gelegentlich: | Palpitationen, Tachykardie |
| Selten: | Angina pectoris |

Gefäßerkrankungen:

| | |
|---|---|
| Gelegentlich: | Hypotonie, Kreislaufkollaps, Hypertonie, Hautrötung mit Hitzegefühl |
| Selten: | Vasodilatation, Orthostasesyndrom |

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

| | |
|---|---|
| Häufig: | Dyspnoe |
| Gelegentlich: | Husten, Giemen, Schluckauf |
| Selten: | Atemdepression, respiratorische Insuffizienz, Verschlimmerung von Asthma, Hyperventilation, Rhinitis |

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

| | |
|---|---|
| Sehr häufig: | Obstipation, Übelkeit, Erbrechen |
| Häufig: | Abdominalschmerz, Diarrhoe, Dyspepsie, Mundtrockenheit |
| Gelegentlich: | Flatulenz |
| Selten: | Dysphagie, Ileus |
| Nicht bekannt: | Divertikulitis |

Leber- und Gallenerkrankungen:

| | |
|---|---|
| Nicht bekannt: | Gallenkolik |

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

| | |
|---|---|
| Sehr häufig: | Pruritus, Erythem |
| Häufig: | Ausschlag, Schwitzen, Exantheme |
| Gelegentlich: | Trockene Haut, Urtikaria |
| Selten: | Gesichtsödeme |
| Sehr selten: | Pusteln, Bläschen |
| Nicht bekannt: | Kontaktdermatitis, Hautverfärbung an der Anwendungsstelle |

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Häufig: Muskelschwäche
Gelegentlich: Myalgie, Muskelspasmen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:
Gelegentlich: Harninkontinenz, Harnretention, Harnverhaltung

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdüse:
Selten: Erektionsstörungen, sexuelle Funktionsstörungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:
Sehr häufig: Reaktionen an der Applikationsstelle[1*]
Häufig: Müdigkeit, Schwächezustände, periphere Ödeme
Gelegentlich: Ermüdung, Fieber, Schüttelfrost, Ödeme, Arzneimittelentzugssyndrom, Brustschmerzen
Selten: Grippeähnliche Erkrankung
Nicht bekannt: Arzneimittelentzugssyndrom bei Neugeborenen, Toleranz

Untersuchungen:
Gelegentlich: Alaninaminotransferase erhöht, Gewichtsabnahme

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen:
Gelegentlich: Verletzungen durch Unfälle, Stürze

[1]U. a. typische Anzeichen und Symptome einer Kontaktdermatitis (irritierend oder allergisch): Erythem, Ödem, Pruritus, Ausschlag, Blasen, schmerzhaftes/brennendes Gefühl an der Applikationsstelle.
*In einigen Fällen traten verzögert lokale allergische Reaktionen (allergische Kontaktdermatitis) mit deutlichen Entzündungszeichen auf. Mechanische Verletzungen beim Entfernen des Pflasters (z. B. Rissbildung) sind bei Patienten mit empfindlicher Haut ebenfalls möglich. Eine chronische Entzündung kann zu lang andauernden Folgen führen, wie z. B. postinflammatorischer Hyper- und Hypopigmentierung, sowie zu trockenen und dicken schuppigen Hautläsionen, die Narben sehr ähnlich sein können. In diesen Fällen sollte die Behandlung mit Norspan beendet werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Arzneimittelabhängigkeit
Die wiederholte Anwendung von Norspan kann, auch in therapeutischen Dosen, zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen. Das Risiko für eine Arzneimittelabhängigkeit kann je nach individuellen Risikofaktoren des Patienten, Dosierung und Dauer der Opioidbehandlung variieren (siehe Abschnitt 4.4).

Buprenorphin hat ein geringes Abhängigkeitsrisiko. Nach Absetzen von Norspan sind Entzugssymptome unwahrscheinlich. Dies kann durch die sehr langsame Dissoziation von Buprenorphin vom Opioidrezeptor bedingt sein und die langsame Abnahme der Buprenorphin-Konzentrationen im Serum (gewöhnlich über einen Zeitraum von 30 Stunden nach Entfernen des letzten Pflasters). Nach Langzeitanwendung von Norspan können 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, anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

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

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

Ein spezifischer Opioidantagonist wie Naloxon kann die Wirkungen von Buprenorphin aufheben, auch wenn Naloxon die Wirkungen von Buprenorphin unter Umständen weniger wirksam umkehrt als andere µ-Opioidagonisten. Die Einleitung einer kontinuierlichen intravenösen Naloxon-Therapie sollte mit Standarddosierungsprotokollen beginnen, wobei zu berücksichtigen ist, dass möglicherweise höhere Dosen erforderlich sind, um die gewünschte Umkehrung zu erreichen.

# 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

## 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Buprenorphin ist ein µ-Opioidagonist, der als reiner Agonist in Bezug auf Analgesie und als partieller Agonist in Bezug auf seine atemdepressiven Eigenschaften wirkt. Es besitzt auch eine antagonistische Aktivität am κ-Opioidrezeptor.

Andere pharmakologische Wirkungen
*In-vitro*- und Tierstudien zeigen verschiedene Wirkungen natürlicher Opioide wie z. B. Morphin auf Bestandteile des Immunsystems; die klinische Bedeutung dieser Befunde ist unbekannt. Ob Buprenorphin, ein halbsynthetisches Opioid, immunologische Wirkungen ähnlich wie Morphin besitzt, ist unbekannt.

Wie bei anderen Opioidanalgetika besteht auch bei Buprenorphin ein potenzielles Risiko für eine Atemdepression. Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass Buprenorphin ein partieller Agonist in Bezug auf seine atemdepressive Aktivität ist, und es wurde ein Sättigungseffekt nach intravenösen Dosen von mehr als 2 µg/kg beobachtet. Eine Atemdepression scheint bei therapeutischen Dosen der transdermalen Darreichungsform selten aufzutreten [bis zu 40 µg/h].

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, 13 % der Patienten über 18 Monate und bei 6 % der Patienten über 21 Monate erreicht. Etwa 17 % der Patienten wurden unter der 5-mg-Dosis, 35 % unter der 10-mg-Dosis und 48 % unter der 20-mg-Dosis stabilisiert.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es gibt Hinweise auf eine enterohepatische Rezirkulation.

Untersuchungen an trächtigen und nicht-trächtigen Ratten haben gezeigt, dass Buprenorphin sowohl die Blut-Hirn-Schranke als auch die Plazenta-Schranke passiert. Nach parenteraler Gabe waren die Konzentrationen im Gehirn (nur unverändertes Buprenorphin vorhanden) 2- bis 3-fach höher als nach oraler Gabe. Nach intramuskulärer oder oraler Verabreichung kumuliert Buprenorphin offenbar im Gastrointestinallumen 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 ersten Applikation erreicht. Nach Entfernen des Norspan-Pflasters nehmen die Buprenorphin-Konzentrationen zunächst innerhalb von 12 Stunden um etwa 50% ab. Danach liegen mittlere Eliminationshalbwertszeiten zwischen 30 und 45 Stunden.

<u>Resorption</u>
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/Stunde, bis zur Detektion nachweisbarer Buprenorphin-Konzentrationen (25 Pikogramm/ml) etwa 17 Stunden. Die Analyse des Buprenorphin-Restgehalts in Pflastern nach 7-tägiger Anwendung zeigt, dass etwa 15 % der ursprünglichen Beladung abgegeben wurden. Eine Studie zur Bioverfügbarkeit im Vergleich zur intravenösen Verabreichung bestätigt, dass diese Menge systemisch resorbiert wird. Die Buprenorphin-Konzentrationen im Blut bleiben während der 7-tägigen Applikation des Pflasters relativ konstant.

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

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

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

Verteilung
Buprenorphin wird zu etwa 96 % an Plasmaproteine gebunden.

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

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

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

Norbuprenorphin ist der einzige bekannte aktive Metabolit von Buprenorphin.

Wirkung von Buprenorphin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneistoffe
Basierend auf *in vitro* Studien mit humanen Mikrosomen und Hepatozyten hat Buprenorphin in Konzentrationen, wie sie durch das Norspan 20 Mikrogramm/Stunde 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 Ratten und Kaninchen mit Buprenorphin zur embryo-fetalen Entwicklungstoxizität wurden keine embryo-fetalen toxischen Wirkungen beobachtet. Eine Studie an Ratten zur prä- und postnatalen Entwicklungstoxizität mit Buprenorphin zeigte bei den Nachkommen eine Sterblichkeit und verminderte 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 karzinogenes Potenzial.

Systemische Toxizität und dermale Toxizität
In Untersuchungen an Ratten, Kaninchen, Meerschweinchen, Hunden und Minischweinen 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 (DuroTak 387-2054)

*Adhäsive Matrix (ohne Buprenorphin):*
Poly[acrylsäure-co-butylacrylat-co-(2-ethyl-hexyl)acrylat-co-vinylacetat] (5:15:75:5) (DuroTak 387-2051)

*Trennfolie zwischen den beiden adhäsiven Matrizes mit/ohne Buprenorphin*:
Poly(ethylenterephthalat)

*Abdeckgewebe (rückseitig):*
Poly(ethylenterephthalat)

*Abdeckfolie (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 kindersicherer Beutel; Ober- und Unterschicht des Beutels bestehen aus dem gleichen heißsiegelfähigen Laminat, bestehend aus (von außen nach innen) Papier, PET, Copolymer basierend auf Polyethylen, Aluminium und Poly(acrylsäure-co-ethylen).

Packungsgrößen: 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10 oder 12 transdermalen Pflastern.
Klinikpackung: 10 (5x2) 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 Gebrauch:
Beim Wechseln des Pflasters das gebrauchte Pflaster entfernen, mit der Klebeseite nach innen zusammenfalten und sicher und für Kinder unzugänglich entsorgen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Mundipharma GmbH
De-Saint-Exupéry-Straße 10
60549 Frankfurt am Main
Telefon: (0 69) 506029-000
Telefax: (0 69) 506029-201

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

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

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

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

## 10. STAND DER INFORMATION

Februar 2026

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel