FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Acimaphin 35 Mikrogramm/Stunde Transdermales Pflaster
Acimaphin 52,5 Mikrogramm/Stunde Transdermales Pflaster
Acimaphin 70 Mikrogramm/Stunde Transdermales Pflaster

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Acimaphin 35 Mikrogramm/Stunde Transdermales Pflaster
Ein transdermales Pflaster enthält 20 mg Buprenorphin.
Wirkstoffhaltige Fläche: 25 cm^2
Nominale Abgaberate: 35 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde (über einen Zeitraum von 72 Stunden).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Sojaöl (Ph. Eur.) 16 mg

Acimaphin 52,5 Mikrogramm/Stunde Transdermales Pflaster
Ein transdermales Pflaster enthält 30 mg Buprenorphin.
Wirkstoffhaltige Fläche: 37,5 cm^2
Nominale Abgaberate: 52,5 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde (über einen Zeitraum von 72 Stunden).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Sojaöl (Ph. Eur.) 24 mg

Acimaphin 70 Mikrogramm/Stunde Transdermales Pflaster
Ein transdermales Pflaster enthält 40 mg Buprenorphin.
Wirkstoffhaltige Fläche: 50 cm^2
Nominale Abgaberate: 70 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde (über einen Zeitraum von 72 Stunden).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Sojaöl (Ph. Eur.) 32 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Pflaster

Hautfarbenes, rechteckiges transdermales Pflaster, mit vier abgerundeten Ecken, mit der Aufschrift:

Acimaphin 35 Mikrogramm/Stunde Transdermales Pflaster:
Buprenorphin 35 µg/h

Acimaphin 52,5 Mikrogramm/Stunde Transdermales Pflaster:
Buprenorphin 52,5 µg/h

Acimaphin 70 Mikrogramm/Stunde Transdermales Pflaster:
Buprenorphin 70 µg/h

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Mäßig starke bis starke Tumorschmerzen und starke Schmerzen bei ungenügender Wirksamkeit nicht-opioider Schmerzmittel.

Acimaphin ist für die Behandlung von akuten Schmerzen nicht geeignet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Patienten über 18 Jahre
Die Dosierung von Acimaphin soll grundsätzlich der Situation des einzelnen Patienten (Schmerzstärke, Leidensdruck, individuelle Reaktion) angepasst werden. Es ist jeweils die niedrigste ausreichend schmerzlindernde Dosierung anzustreben. Für eine entsprechend adaptive Behandlung stehen drei Stärken des transdermalen Pflasters zur Verfügung: Acimaphin 35 Mikrogramm/h, Acimaphin 52,5 Mikrogramm/h und Acimaphin 70 Mikrogramm/h.

Behandlungsziele und Absetzen der Behandlung
Vor Beginn der Behandlung mit Acimaphin 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 Acimaphin 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).

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

Bei Umstellung von einem Analgetikum der WHO-Stufe III (stark wirksames Opioid) auf Acimaphin 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.

Allgemein ist es empfehlenswert die Dosis individuell zu titrieren, indem mit der kleinsten Pflasterstärke (Acimaphin 35 Mikrogramm/h) 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 (s. auch Abschnitt 5.1).

Um die individuelle Dosisfindung innerhalb einer angemessenen Zeit zu ermöglichen, sollten während der Dosistitration geeignete schnell freisetzende Analgetika verfügbar gemacht werden.

Die erforderliche Dosisstärke von Acimaphin muss auf die individuellen Bedürfnisse des einzelnen Patienten abgestimmt und regelmäßig überprüft werden.

Da die Buprenorphin-Konzentrationen im Serum, sowohl bei nicht mit Analgetika vorbehandelten als auch bei derart vorbehandelten Patienten nach Applikation des ersten Acimaphin 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 Acimaphin über die ersten 12 Stunden in unveränderter Dosierung gegeben werden und geeignete Zusatzmedikation in den folgenden 12 Stunden bedarfsorientiert.

Dosistitrierung und Erhaltungstherapie
Acimaphin sollte spätestens nach 72 Stunden (3 Tagen) ersetzt werden. Die Dosistitrierung sollte 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 nächst höheren Pflasterstärke übergegangen wird. Unabhängig von der Pflasterstärke sollten gleichzeitig nicht mehr als zwei transdermale Pflaster angewendet werden.

Vor Applikation der nächsthöheren Pflasterstärke von Acimaphin sollte die Gesamtmenge an Opioiden, die ggf. zusätzlich zu dem bisherigen transdermalen Pflaster verabreicht wurde, bedacht werden. Das heißt, die Gesamtmenge an benötigten Opioiden muss bedacht und die Dosierung muss entsprechend angepasst werden. Patienten, die während der Erhaltungstherapie einer zusätzlichen Analgetikagabe bedürfen (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 nächst höhere Pflasterstärke eingesetzt werden.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Acimaphin ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren noch nicht nachgewiesen worden. Daher wird die Anwendung von Acimaphin in dieser Gruppe nicht empfohlen.

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten ist keine Änderung der Dosierung von Acimaphin 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 Acimaphin einer sorgfältigen Kontrolle unterliegen.

Art der Anwendung
Acimaphin 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 bzw. 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. Auf die für das Aufkleben des transdermalen Pflasters ausgewählte Hautstelle sollen keine Dermatika aufgetragen werden, die das Kleben von Acimaphin beeinträchtigen könnten.

Die Haut muss vor der Applikation vollkommen trocken sein. Acimaphin soll unmittelbar nach Entfernung des Siegelbeutels appliziert werden. Nach Entfernung der Abziehfolie 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 beschädigt. Es darf jedoch keiner starken Hitze ausgesetzt werden (z.B. Sauna, Infrarotbestrahlung).

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

Dauer der Anwendung
Acimaphin sollte auf keinen Fall länger als therapeutisch unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine länger dauernde Schmerzbehandlung mit Acimaphin erforderlich erscheint, sollte sorgfältig und in kurzen Abständen regelmäßig überprüft werden (gegebenenfalls durch Einlegen von Anwendungspausen), ob und inwieweit ein medizinisches Erfordernis weiter besteht.

Absetzen von Acimaphin
Nach Entfernen von Acimaphin fällt die Buprenorphin-Konzentration im Serum kontinuierlich ab, wodurch die schmerzlindernde Wirkung noch über einen bestimmten Zeitraum erhalten bleibt. Dies muss bedacht werden, wenn nach Acimaphin ein anderes Opioid angewendet werden soll. Allgemein gilt, dass ein nachfolgendes Opioid nicht innerhalb der nächsten 24 Stunden nach Absetzen von Acimaphin angewendet werden darf. Derzeit liegen nur sehr wenige Informationen über die Initialdosis eines anderen Opioids nach Absetzen von Buprenorphin transdermalen Pflastern vor.

4.3 Gegenanzeigen

Acimaphin darf nicht angewendet werden
- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Buprenorphin, Soja, Erdnuss oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei opioidabhängigen Patienten und zur Drogensubstitution
- bei Krankheitszuständen, bei denen eine schwergradige Störung des Atemzentrums und der Atemfunktion vorliegt oder sich entwickeln kann
- bei Patienten, die MAO-Hemmer erhalten oder innerhalb der letzten 2 Wochen erhalten haben (siehe Abschnitt 4.5)
- bei Patienten mit Myasthenia gravis
- bei Patienten mit Delirium tremens
- in der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Acimaphin 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 bzw. unter gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die auch eine Atemdepression auslösen können, soll Acimaphin nur mit Vorsicht angewendet werden.
Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:
Die gleichzeitige Anwendung von Acimaphin und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln 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 Acimaphin 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).

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)
Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Acimaphin können sich eine Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit und eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln. Die wiederholte Anwendung von Acimaphin 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 Acimaphin 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 Acimaphin 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.

Nach einer Langzeitanwendung von Acimaphin können 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.

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 Acimaphin einer sorgfältigen Kontrolle unterliegen.

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

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 Opioidgesamtdosis in Betracht gezogen werden.

Kinder und Jugendliche

Da Acimaphin bei Patienten, die jünger als 18 Jahre sind, bisher nicht untersucht wurde, wird eine Anwendung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Patienten mit Fieber / äußere Wärmeeinwirkung
Fieber und äußere Wärmeeinwirkung können zu einer erhöhten Hautpermeabilität führen. Bei Anwendung von Acimaphin können in solchen Situationen theoretisch die Buprenorphin-Konzentrationen im Serum erhöht sein. Bei Patienten mit Fieber bzw. anderweitig verursachter erhöhter Hauttemperatur sollte deshalb bei Behandlung mit Acimaphin auf evtl. verstärkte Opioidreaktionen geachtet werden.

Serotoninsyndrom
Die gleichzeitige Anwendung von Acimaphin 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Gabe von MAO-Hemmstoffen innerhalb der letzten 14 Tage vor einer Gabe des Opioids Pethidin sind lebensbedrohliche Wechselwirkungen beobachtet worden, die das Zentralnervensystem sowie Atmungs- und Kreislauffunktion betrafen. Dieselben Wechselwirkungen mit MAO-Hemmstoffen sind bei Acimaphin nicht auszuschließen (siehe Abschnitt 4.3).
Bei gemeinsamer Anwendung von Acimaphin 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.

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:
Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen, verwandten Arzneimitteln und Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin) kann zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung, Koma oder Tod führen (siehe Abschnitt 4.4). Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Acimaphin und Anticholinergika oder Arzneimitteln mit anticholinerger Wirkung (z. B. trizyklische Antidepressiva, Antihistaminika, Antipsychotika, Muskelrelaxantien, Antiparkinson-Arzneimitteln) kann zu verstärkten anticholinergen Nebenwirkungen führen.

Bei gemeinsamer Anwendung mit CYP-3A4-Inhibitoren oder Induktoren kann die Effektivität von Acimaphin gesteigert (Inhibitoren) oder gemindert (Induktoren) sein.

Acimaphin 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).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen keine ausreichenden Daten für die Anwendung von Buprenorphin transdermalen Pflastern 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 Acimaphin während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Stillzeit
Buprenorphin wird beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden.

Studien an Ratten haben gezeigt, dass Buprenorphin die Laktation hemmen kann. Acimaphin sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität
Ein Einfluss von Buprenorphin auf die Fertilität von Menschen ist nicht bekannt. Buprenorphine 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

Acimaphin hat einen großen Einfluss auf die Verkehrsfähigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Acimaphin kann auch bei bestimmungsgemäßen Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, 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

Doppelt-Sehen, zeigen, sollten während und bis zu 24 Stunden nach Entfernen des transdermalen Pflasters weder Auto fahren noch Maschinen bedienen.

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

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach der Anwendung von Buprenorphin transdermalen Pflastern in klinischen Studien und im Rahmen der Produktüberwachung berichtet.
Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:
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 (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

a) Die am häufigsten berichteten systemischen Nebenwirkungen waren Übelkeit und Erbrechen. Von lokalen Nebenwirkungen wurden am häufigsten Erytheme und Juckreiz gemeldet.

b)

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems					
				schwere allergische Reaktionen*	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
			Appetitverlust		
Psychiatrische Erkrankungen					
		Verwirrtheit, Schlaf-störungen, Unruhe	Psychotomimetische Effekte (z.B. Hallu-zinationen, Angstzu-stände, Albträume), Libidoverminderung	Abhängigkeit, Stimmungs-schwankungen	
Erkrankungen des Nervensystems					
	Schwindel, Kopfschmerzen	Sedierung, Somnolenz	Konzentrations-störungen, Sprachstörung, Benommenheit, Gleichgewichts-störungen, Parästhesien (z.B. Hautprickeln und brennende Hautirritationen)	Faszikuläre Muskel-zuckungen, Geschmacks-störungen	
Augenerkrankungen					
			Sehstörungen, ver-schwommenes Sehen, Lidödeme	Miosis	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
				Ohrschmerz	
Herz- und Gefäßerkrankungen					
		Beeinflussung der Kreislauf-regulation (wie Hypotonie oder in seltenen Fällen Kreislauf-Kollaps)	Hitzegefühl		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
	Kurzatmigkeit		Eingeschränkte Atemtätigkeit (Atemdepression)	Rasches Atmen (Hyper-ventilation), Schluckauf	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Übelkeit	Erbrechen, Verstopfung	Mundtrockenheit	Sodbrennen	Brechreiz	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
Erytheme,	Exantheme, Schwitzen	Ausschlag	Urtikaria	Pusteln, Bläschen	Kontaktdermatitis, Hautverfär

Juckreiz					bung an der Anwendungsstelle
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
		Harnverhaltung, Miktionsstörungen			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
			Erektionsschwäche		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
	Ödeme, Müdigkeit	Abgeschlagenheit	Entzugserscheinungen*, Reaktionen am Verabreichungsort	Brustschmerz	

*siehe Abschnitt c)

c) In einigen Fällen traten verzögert allergische Reaktionen mit deutlichen Entzündungsanzeichen auf. In diesen Fällen sollte die Behandlung mit Acimaphin beendet werden.

Arzneimittelabhängigkeit
Die wiederholte Anwendung von Acimaphin 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).

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 über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, 53175 Bonn (website: http://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 Acimaphin 70 Mikrogramm/h 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 zentralwirksamen Analgetika (Opioide) 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. mit einem Bolus (intravenös) zu Beginn von 1 bis 2 mg. Nach Erreichen eines adäquaten antagonistischen Effekts ist die Anwendung einer Infusion nötig, um die Plasmalevel von Naloxon aufrechtzuerhalten). Eine ausreichende Ventilation muss daher jedenfalls sichergestellt werden.

5. PHARMOKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opioide, 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, Applikationsweg und interindividuelle Variabilität, auf die analgetische Wirksamkeit bei einem Vergleich verschiedener Analgetika berücksichtigt werden.

In der täglichen klinischen Praxis werden unterschiedliche Opioide mittels einer relativen Potenz eingeordnet, obwohl dies eine starke 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 bis 150 (Einmalgabe, Akutschmerzmodell)
- Morphin peroral: Buprenorphin sublingual als 1 : 60 bis 100 (Einmalgabe, Akutschmerzmodell, Mehrfachgabe, chronischer Schmerz, Tumorschmerz)
- Morphin peroral: Buprenorphin transdermal als 1 : 75 bis 115 (Mehrfachgabe, chronischer Schmerz)

Die Nebenwirkungen sind denen anderer starker Opioid-Analgetika vergleichbar. Das Abhängigkeitspotential von Buprenorphin scheint niedriger als das von Morphin.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

a) 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-Hirnschranke 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 bzw. oraler Verabreichung kumulierte Buprenorphin offenbar im Gastrointestinallumen des Fetus – vermutlich aufgrund der biliären Ausscheidung, da der enterohepatische Kreislauf nicht entwickelt ist.

b) Eigenschaften von Buprenorphin transdermalen Pflastern bei gesunden Probanden

Nach Applikation von Acimaphin wird Buprenorphin über die Haut aufgenommen. Die kontinuierliche Abgabe von Buprenorphin in den Kreislauf erfolgt durch kontrollierte Freisetzung aus dem anhaftenden Polymer-Matrixsystem.

Nach der ersten Applikation von Buprenorphin transdermalen Pflastern steigt die Buprenorphin-Konzentration im Plasma langsam an und erreicht die minimaleffektive Konzentration von 100 pg/ml nach 4 bis 12 Stunden. In Studien an gesunden Probanden mit Buprenorphin 35 Mikrogramm/h wurde eine durchschnittliche maximale Konzentration C_{max} von 273 pg/ml und eine durchschnittliche t_{max} von 34 Stunden ermittelt, bei Studien mit Buprenorphin 70 Mikrogramm/h eine durchschnittliche maximale Konzentration C_{max} von 425 pg/ml und eine durchschnittliche t_{max} von 29 Stunden.
In einer weiteren Studie wurden Buprenorphin 35 Mikrogramm/h und Buprenorphin 70 Mikrogramm/h im Cross-over-Design untersucht. Diese Studie zeigte die Dosisproportionalität der beiden Wirkstärken.

Nach Entfernen der Buprenorphin transdermalen Pflaster fielen die Buprenorphin-Konzentrationen im Plasma kontinuierlich ab mit einer Halbwertszeit von etwa 25 Stunden (im Mittel 24 bis 27 Stunden). Die kontinuierliche Resorption von Buprenorphin aus dem Hautdepot führt zu einer langsameren Elimination als nach intravenöser Gabe.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Standarduntersuchungen zur Toxikologie ergaben keine Hinweise auf ein besonderes Gefahrenpotential 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-postnatale Sterblichkeit der Neugeborenen nach Behandlung der Muttertiere während der Trächtigkeit bzw. 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 Potenzial der Hilfsstoffe der transdermalen Pflaster hin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Adhäsive Matrix (Buprenorphin enthaltend):
Styrol-Butadien-Styrol (SBS) und Poly(butadien-block-styrol)
(11,3:17) mit Klebstoff und Antioxidans, Aloe-vera Blätter, FE mit raffiniertem Sojabohnenöl und all-rac-α-Tocopherolacetat (Ph.Eur.)

Trägerschicht: Pigmentiertes Polyethylen, thermoplastischer Kunststoff und aluminiumbedampftes überzogenes Polyester

Schutzfolie mit Abziehhilfe: Polyesterfilm, einseitig silikonisiert (wird vor dem Aufkleben abgezogen)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25ºC lagern
Nicht einfrieren

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jedes transdermale Pflaster ist mit einer losen silikonisierten PETP Folie bedeckt und einzeln in einem Beutel versiegelt. Der Beutel besteht aus PETP, Aluminiumfolie und Polyethylen.

Die Packungen enthalten 4, 5, 8, 10 oder 16 einzeln versiegelte transdermale Pflaster.
Klinikpackung: 24 einzeln versiegelte transdermale Pflaster.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Luye Pharma AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Acimaphin 35 Mikrogramm/Stunde Transdermales Pflaster: 73824.00.00
Acimaphin 52,5 Mikrogramm/Stunde Transdermales Pflaster: 73825.00.00
Acimaphin 70 Mikrogramm/Stunde Transdermales Pflaster: 73826.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23.04.2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30.01.2014

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel