

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Buprenorphin Glenmark 35 Mikrogramm/Stunde
transdermales Pflaster

Buprenorphin Glenmark 52,5 Mikrogramm/Stunde
transdermales Pflaster

Buprenorphin Glenmark 70 Mikrogramm/Stunde
transdermales Pflaster

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

Buprenorphin Glenmark 35 Mikrogramm/Stunde
Jedes transdermale Pflaster enthält 20 mg Buprenorphin.
Wirkstoffhaltige Fläche: 25 cm²
Nominale Abgaberate: 35 Mikrogramm Buprenorphin pro
Stunde (über einen Zeitraum von 96 Stunden).

Buprenorphin Glenmark 52,5 Mikrogramm/Stunde
Jedes transdermale Pflaster enthält 30 mg Buprenorphin.
Wirkstoffhaltige Fläche: 37,5 cm²
Nominale Abgaberate: 52,5 Mikrogramm Buprenorphin pro
Stunde (über einen Zeitraum von 96 Stunden).

Buprenorphin Glenmark 70 Mikrogramm/Stunde
Jedes transdermale Pflaster enthält 40 mg Buprenorphin.
Wirkstoffhaltige Fläche: 50 cm²
Nominale Abgaberate: 70 Mikrogramm Buprenorphin pro
Stunde (über einen Zeitraum von 96 Stunden).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe
Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Pflaster

Buprenorphin Glenmark 35 Mikrogramm/Stunde
Rechteckiges hautfarbenes Pflaster, mit abgerundeten
Ecken und in blauer Drucktinte beschriftet mit
„Buprenorphin“ und „35 µg/h“.

Buprenorphin Glenmark 52,5 Mikrogramm/Stunde
Rechteckiges hautfarbenes Pflaster, mit abgerundeten
Ecken und in blauer Drucktinte beschriftet mit
„Buprenorphin“ und „52,5 µg/h“.

Buprenorphin Glenmark 70 Mikrogramm/Stunde
Rechteckiges hautfarbenes Pflaster, mit abgerundeten
Ecken und in blauer Drucktinte beschriftet mit
„Buprenorphin“ und „70 µg/h“.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

Buprenorphin Glenmark ist für die Behandlung von
akuten Schmerzen nicht geeignet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**Patienten über 18 Jahre

Die Dosierung soll 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: Buprenorphin Glenmark
35 Mikrogramm/Stunde, Buprenorphin Glenmark
52,5 Mikrogramm/Stunde und Buprenorphin
Glenmark 70 Mikrogramm/Stunde.

Wahl der Anfangsdosis

Bei Patienten ohne vorherige Anwendung von
Analgetika soll die Behandlung mit der niedrigsten
Stärke des transdermalen Pflasters (Buprenorphin
Glenmark 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 Glenmark 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 Glenmark 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
(Buprenorphin Glenmark 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
nächst höheren Pflasterstärke beginnen können (siehe
auch Abschnitt 5.1).

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

Die erforderliche Dosisstärke von Buprenorphin
Glenmark 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 Buprenorphin Glenmark
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 Glenmark über die ersten 12 Stunden in unveränderter Dosierung gegeben werden und geeignete Zusatzmedikation in den folgenden 12 Stunden bedarfsorientiert.

Dosistitrierung und Erhaltungstherapie

Buprenorphin Glenmark sollte spätestens nach 96 Stunden (4 Tagen) ersetzt werden. Zur Vereinfachung der Anwendung kann der Pflasterwechsel zweimal in der Woche an festen Zeitpunkten, z. B. jeden Montagmorgen und jeden Donnerstagabend, durchgeführt 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 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 Glenmark 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 eine zusätzliche Analgetikagabe benötigen (z. B. bei Schmerzspitzen), können z. B. 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 - 0,6 mg Buprenorphin sublingual sollte die nächsthöhere Pflasterstärke eingesetzt werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von Buprenorphin Glenmark 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 Glenmark einer sorgfältigen Kontrolle unterliegen.

Kinder und Jugendliche

Da Buprenorphin Glenmark bei Patienten unter 18 Jahren nicht untersucht wurde, wird eine Anwendung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Buprenorphin Glenmark 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 Glenmark auf der ausgewählten Hautstelle beeinträchtigen könnten, ist zu vermeiden.

Die Haut muss vor der Applikation vollkommen trocken sein. Buprenorphin Glenmark soll unmittelbar nach Entnahme aus dem Beutel appliziert werden. Nach Entfernung 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 beschädigt. Es darf jedoch keiner starken Hitze ausgesetzt werden (z. B. Sauna, Infrarotbestrahlung).

Buprenorphin Glenmark soll kontinuierlich bis zu 4 Tage getragen werden. Nachdem das vorangegangene transdermale Pflaster entfernt wurde, ist ein neues Buprenorphin Glenmark Pflaster an einer anderen Stelle anzubringen. Bevor auf dieselbe Hautstelle wieder ein neues transdermales Pflaster appliziert wird, sollte mindestens 1 Woche vergangen sein.

Behandlungsziele und Absetzen der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Buprenorphin Glenmark 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 Buprenorphin Glenmark 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).

Anwendungsdauer

Buprenorphin Glenmark soll nicht länger als notwendig angewendet werden.

Absetzen von Buprenorphin Glenmark

Nach Entfernen von Buprenorphin Glenmark 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 Glenmark ein anderes Opioid angewendet werden soll. Allgemein gilt, dass ein nachfolgendes Opioid nicht innerhalb der nächsten 24 Stunden nach Absetzen von Buprenorphin Glenmark angewendet werden darf. Derzeit liegen nur sehr wenige Informationen über die Initialdosis eines anderen Opioids nach Absetzen von Buprenorphin Glenmark vor.

4.3 Gegenanzeigen

Buprenorphin Glenmark darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei opioidabhängigen Patienten und zur Drogen-substitution
- 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

Buprenorphin 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 das Arzneimittel daher nur mit Vorsicht angewendet werden.

Buprenorphin hat ein wesentlich niedrigeres Abhängigkeitspotenzial als reine Opioid-Agonisten. In Studien mit Buprenorphin an gesunden Probanden und Patienten wurden keine Entzugsreaktionen beobachtet. Nach einer Langzeitanwendung von Buprenorphin 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 einer sorgfältigen Kontrolle unterliegen.

Die Anwendung dieses Arzneimittels kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin Glenmark 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 alternativen Behandlungsmöglichkeiten bestehen. Wenn dennoch eine gleichzeitige Behandlung von Buprenorphin Glenmark 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).

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Buprenorphin Glenmark können sich eine Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit und eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln. Die wiederholte Anwendung von Buprenorphin Glenmark 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 Buprenorphin Glenmark 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 Buprenorphin Glenmark 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.

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 Opioidgesamtdosis in Betracht gezogen werden.

Serotoninsyndrom

Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin Glenmark 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.

Kinder und Jugendliche

Da Buprenorphin Glenmark 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 Buprenorphin Glenmark 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 Buprenorphin Glenmark auf evtl. verstärkte Opioidreaktionen geachtet werden.

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 Buprenorphin nicht auszuschließen (siehe Abschnitt 4.3).

Bei gemeinsamer Anwendung von Buprenorphin 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 Glenmark 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 trizyklischen Antidepressiva vorsichtig angewendet werden, da das Risiko eines Serotoninsyndroms, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, erhöht ist (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gemeinsamer Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren kann die Effektivität von Buprenorphin 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 Glenmark und die Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt sein (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin Glenmark und Gabapentinen (Gabapentin und Pregabalin) kann zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung, Koma oder Tod führen (siehe Abschnitt 4.4).

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten für die Anwendung von Buprenorphin 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 Glenmark 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 Glenmark 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 hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Buprenorphin 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 zeigen (wie z. B. Schwindel, Müdigkeit, verschwommenes Sehen oder Doppelt-Sehen), sollten während der Anwendung mit Buprenorphin 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 Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen eingeschränkt.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach der Anwendung von Buprenorphin in klinischen Studien und im Rahmen der Überwachung nach Markteinführung 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 (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

a) Die am häufigsten berichteten systemischen Nebenwirkungen waren Übelkeit und Erbrechen.

b) 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	Ohrenschmerzen

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	eingeschränkte Atemtätigkeit (Atemdepression)
Sehr selten	rasches Atmen (Hyperventilation), Schluckauf
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit
Häufig	Erbrechen, Verstopfung
Gelegentlich	Mundtrockenheit
Selten	Sodbrennen
Sehr selten	Brechreiz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Sehr häufig	Erytheme, Juckreiz
Häufig	Exantheme, Schwitzen
Gelegentlich	Ausschlag
Selten	Urtikaria
Sehr selten	Pusteln, Bläschen
Nicht bekannt	Kontaktdermatitis, Hautverfärbung an der Anwendungs- stelle
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	Harnverhaltung, 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	Brustschmerz

* siehe Abschnitt c)

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

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Buprenorphin Glenmark 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 Buprenorphin 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 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 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 zentral wirksamen 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. 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: 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 Abhängigkeitspotenzial von Buprenorphin scheint niedriger als das von Morphin zu sein.

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 Gastrointestinallumen des Fetus – vermutlich aufgrund der biliären Ausscheidung, da der enterohepatische Kreislauf nicht entwickelt ist.

Eigenschaften von Buprenorphin bei gesunden Probanden

Nach Applikation von Buprenorphin transdermalem Pflaster 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 transdermalem Pflaster 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 Probanden mit Buprenorphin 35 Mikrogramm/h 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 35 Mikrogramm/h und Buprenorphin 70 Mikrogramm/h im Cross-over-Design untersucht. Diese Studie zeigte die Dosisproportionalität der beiden Wirkstärken.

Nach Entfernen von Buprenorphin transdermalem Pflaster 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 Gabe.

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 Potenzial der Hilfsstoffe der transdermalen Pflaster hin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**Selbstklebende Matrix (mit Buprenorphin)

Povidon K90

4-Oxopentansäure

Oleyloleat

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

Selbstklebende Matrix (ohne Buprenorphin)

Poly[(2-ethylhexyl)acrylat-co-glycidylmethacrylat-co-(2-hydroxyethyl)acrylat-co-vinylacetat] (68:0,15:5:27)

Trennfolie zwischen den beiden selbstklebendenMatrizes mit und ohne Buprenorphin

Poly(ethylenterephthalat)

Trägerschicht

Polyester

Schutzfolie

Poly(ethylenterephthalat), silikonisiert

Blaue Drucktinte

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

Jeder kindergesicherte Beutel besteht aus einem Schichtverbund aus Papier/PET/PE/Aluminium/Surlyn. Ein Beutel enthält ein transdermales Pflaster.

Packungsgrößen

Die Packungen enthalten 4, 5, 8, 10, 16 oder 20 einzeln eingeseigelte transdermale Pflaster.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Benutzte transdermale Pflaster sind mit der Klebefläche nach innen in der Mitte zusammenzufalten, in den Originalbeutel zu legen und sicher zu entsorgen oder möglichst in die Apotheke zurückzubringen.

Alle verwendeten oder nicht verwendeten transdermalen Pflaster sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen oder zurück in die Apotheke zu bringen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Glenmark Arzneimittel GmbH

Industriestr. 31

82194 Gröbenzell

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Buprenorphin Glenmark 35 Mikrogramm/Stunde
93487.00.00

Buprenorphin Glenmark 52,5 Mikrogramm/Stunde
93488.00.00

Buprenorphin Glenmark 70 Mikrogramm/Stunde
93489.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 19.01.2016

Datum der Verlängerung der Zulassung: 29.04.2020

10. STAND DER INFORMATION

September 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel