

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Buprenorphin Glenmark 35 Mikrogramm/Stunde
transdermales Pflaster

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe
Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Pflaster

Rechteckiges hautfarbenes Pflaster, mit abgerundeten
Ecken und in blauer Drucktinte beschriftet mit
"Buprenorphin" und "35 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 akuter
Schmerzen nicht geeignet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Patienten über 18 Jahren

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.
Das vorher angewendete Analgetikum (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
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
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.

Dauer der Anwendung

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

Absetzen von Buprenorphin 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 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

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 Entzugssymptomen 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.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin Glenmark und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Buprenorphin Glenmark 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).

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.

Bei gemeinsamer Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren oder Induktoren kann die Effektivität von Buprenorphin gesteigert (Inhibitoren) oder gemindert (Induktoren) sein.

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten zur 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 Fertilität von Tieren ist nicht bekannt (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 der Anwendung mit Buprenorphin während und bis zu 24 Stunden nach Entfernen des transdermalen Pflasters weder ein Fahrzeug führen noch Maschinen bedienen.

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
Kreislauf-Kollaps)
Selten Hitzegefühl

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig Kurzatmigkeit
Selten eingeschränkte Atemtätigkeit (Atemdepression)
Sehr selten rasches Atmen (Hyperventilation), Schluckauf

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 ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

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

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

Sehr selten ($\leq 1/10.000$),

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 Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig	Übelkeit
Häufig	Erbrechen, Verstopfung
Gelegentlich	Mundtrockenheit
Selten	Sodbrennen
Sehr selten	Brechreiz

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig	Erytheme, Juckreiz
Häufig	Exantheme, Schwitzen
Gelegentlich	Ausschlag
Selten	Urtikaria
Sehr selten	Pusteln, Bläschen

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.

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 (Opioiden) zu erwarten sind. Sie umfassen Atemdepression, Sedierung, Somnolenz, Übelkeit, Erbrechen, Kreislaufkollaps und ausgeprägte Miosis.

Behandlung

Es sind die allgemeinen Notfallmaßnahmen zu ergreifen. 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: Opiode, 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 Opiode 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 Gastrointestinaltrakt 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.

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 selbstklebenden Matrices 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 eingeschlepte 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. ZULASSUNGSNUMMER

93487.00.00

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

April 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel