

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Buprenorphin Glenmark 7 Tage 5 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster  
Buprenorphin Glenmark 7 Tage 10 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster  
Buprenorphin Glenmark 7 Tage 20 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Buprenorphin Glenmark 7 Tage 5 Mikrogramm/Stunde  
Jedes transdermale Pflaster mit einer wirkstoffhaltigen Fläche von 6,25 cm<sup>2</sup> enthält 5 mg Buprenorphin und setzt 5 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde über einen Zeitraum von 7 Tagen frei.

Buprenorphin Glenmark 7 Tage 10 Mikrogramm/Stunde  
Jedes transdermale Pflaster mit einer wirkstoffhaltigen Fläche von 12,5 cm<sup>2</sup> enthält 10 mg Buprenorphin und setzt 10 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde über einen Zeitraum von 7 Tagen frei.

Buprenorphin Glenmark 7 Tage 20 Mikrogramm/Stunde  
Jedes transdermale Pflaster mit einer wirkstoffhaltigen Fläche von 25 cm<sup>2</sup> enthält 20 mg Buprenorphin und setzt 20 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde über einen Zeitraum von 7 Tagen frei.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Pflaster

Buprenorphin Glenmark 7 Tage 5 Mikrogramm/Stunde  
Rechteckiges, beiges Pflaster mit abgerundeten Ecken und in blauer Drucktinte beschriftet mit „Buprenorphin“ und „5 µg/h“.

Buprenorphin Glenmark 7 Tage 10 Mikrogramm/Stunde  
Rechteckiges, beiges Pflaster mit abgerundeten Ecken und in blauer Drucktinte beschriftet mit „Buprenorphin“ und „10 µg/h“.

Buprenorphin Glenmark 7 Tage 20 Mikrogramm/Stunde  
Rechteckiges, beiges Pflaster mit abgerundeten Ecken und in blauer Drucktinte beschriftet mit „Buprenorphin“ und „20 µg/h“.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

Buprenorphin Glenmark 7 Tage ist nicht zur Behandlung akuter Schmerzen geeignet.

Buprenorphin Glenmark 7 Tage wird angewendet bei Erwachsenen.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

Buprenorphin Glenmark 7 Tage sollte jeden 7. Tag appliziert werden.

### Patienten ab 18 Jahren

Als Initialdosis sollte die niedrigste Dosis Buprenorphin Glenmark 7 Tage (Buprenorphin Glenmark 7 Tage 5 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster) angewendet werden. Die Opioidanamnese des Patienten (siehe Abschnitt 4.5) sowie der derzeitige Allgemeinzustand und klinische Zustand des Patienten sind dabei zu berücksichtigen.

### Dosistitration

Bei Einleitung der Therapie mit Buprenorphin Glenmark 7 Tage sind nach Bedarf gegebenenfalls zusätzlich schnell wirksame Analgetika erforderlich (siehe Abschnitt 4.5), bis unter Buprenorphin Glenmark 7 Tage eine analgetische Wirkung erreicht ist.

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

Zur Dosissteigerung sollte das gegenwärtig applizierte Pflaster durch ein Pflaster mit höherer Wirkstärke ersetzt oder eine Kombination von Pflastern an verschiedenen Körperstellen angewendet werden, um die gewünschte Dosis zu erreichen. Es wird empfohlen, nicht mehr als zwei Pflaster gleichzeitig zu applizieren, bis zu einer maximalen Gesamtdosis von 40 Mikrogramm/Stunde Buprenorphin. In den darauf folgenden 3 bis 4 Wochen sollte kein neues Pflaster auf dieselbe Hautpartie appliziert werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Patienten sind sorgfältig und regelmäßig zu überwachen, um die optimale Dosis und Behandlungsdauer zu bestimmen.

Falls keine adäquate Schmerzkontrolle erreicht wird, sollte das Vorliegen einer Hyperalgesie, Gewöhnung und ein Fortschreiten der zugrunde liegenden Erkrankung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Eine Dosisverringerung von Buprenorphin Glenmark 7 Tage, ein Absetzen der Therapie mit Buprenorphin Glenmark 7 Tage oder eine Neubewertung der Therapie kann angezeigt sein.

### Umstellung von Opioiden

Buprenorphin Glenmark 7 Tage kann als alternative Behandlung zu anderen Opioiden angewendet werden. Bei solchen Patienten sollte die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis (Buprenorphin Glenmark 7 Tage 5 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster) eingeleitet und während der Dosistitration je nach Bedarf zusätzlich kurz wirksame Analgetika (siehe Abschnitt 4.5) angewendet werden.

### Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von Buprenorphin Glenmark 7 Tage erforderlich.

#### *Niereninsuffizienz*

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine besondere Dosisanpassung von Buprenorphin Glenmark 7 Tage erforderlich.

#### *Leberinsuffizienz*

Bei Patienten mit einer leichten bis mäßig eingeschränkten Leberfunktion ist keine Dosisanpassung von Buprenorphin Glenmark 7 Tage erforderlich. Buprenorphin wird in der Leber metabolisiert. Die Intensität und Dauer seiner Wirkung können bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verändert sein. Daher sollten diese Patienten während der Behandlung mit Buprenorphin Glenmark 7 Tage sorgfältig beobachtet werden.

Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kann es während der Behandlung mit Buprenorphin Glenmark 7 Tage zu einer Akkumulation von Buprenorphin kommen. Bei diesen Patienten sollte eine alternative Behandlung erwogen und Buprenorphin Glenmark 7 Tage, wenn überhaupt, mit Vorsicht angewendet werden.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Buprenorphin Glenmark 7 Tage bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

##### *Anwendung*

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

Das Pflaster darf nicht verwendet werden, wenn die Versiegelung des Beutels beschädigt ist.

##### *Applikation des Pflasters*

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

Buprenorphin Glenmark 7 Tage sollte auf nicht gereizte, intakte Haut an der Außenseite des Oberarms, am oberen Brustkorb, oberen Rücken oder seitlich am Brustkorb appliziert werden, nicht jedoch auf Hautpartien mit großen Narben. Buprenorphin Glenmark 7 Tage sollte auf relativ unbehaarte oder fast unbehaarte Hautpartien aufgeklebt werden. Wenn keine entsprechenden Stellen zur Verfügung stehen, sollten die Haare an der Applikationsstelle mit der Schere entfernt und nicht rasiert werden.

Wenn die Applikationsstelle gereinigt werden muss, sollte dazu nur sauberes Wasser verwendet werden. Seifen, Alkohol, Öle, Lotionen oder Scheuermittel dürfen nicht verwendet werden. Die Haut muss vor Aufkleben des Pflasters trocken sein. Buprenorphin Glenmark 7 Tage sollte unmittelbar nach der Entnahme aus dem versiegelten Beutel aufgeklebt werden. Nach Entfernen der Schutzfolie sollte das transdermale Pflaster mit der Handfläche ungefähr 30 Sekunden lang fest angedrückt werden. Dabei sollte sichergestellt werden, dass das Pflaster vollständig in Kontakt mit der Haut ist, vor allem an den Rändern. Wenn sich die Ränder des Pflasters

abzulösen beginnen, können diese mit einem geeigneten Heftpflaster wieder festgeklebt werden, so dass eine siebentägige Tragezeit gewährleistet ist. Das Pflaster sollte kontinuierlich 7 Tage lang getragen werden.

Das Pflaster wird durch Baden, Duschen oder Schwimmen normalerweise nicht beeinflusst. Wenn sich ein Pflaster ablöst, sollte ein neues aufgeklebt und 7 Tage lang getragen werden.

##### *Dauer der Anwendung*

Buprenorphin Glenmark 7 Tage darf auf keinen Fall länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine Langzeit-Schmerzbehandlung mit Buprenorphin Glenmark 7 Tage erforderlich ist, sollte sorgfältig und regelmäßig überprüft werden (gegebenenfalls durch Einlegen von Anwendungspausen), ob und in welchem Umfang eine Weiterbehandlung erforderlich ist.

##### *Beendigung der Therapie*

Nach Entfernen des Pflasters nehmen die Buprenorphin-Serumkonzentrationen langsam ab, so dass der analgetische Effekt über einen gewissen Zeitraum weiter besteht. Dies ist zu berücksichtigen, wenn sich an die Therapie mit Buprenorphin Glenmark 7 Tage eine Therapie mit anderen Opioiden anschließen soll. Allgemein gilt, dass ein Opioid zur Folgebehandlung nicht vor Ablauf von 24 Stunden nach Entfernen des Pflasters angewendet werden sollte.

Derzeit liegen nur begrenzte Informationen über die Initialdosis anderer Opiode nach Absetzen des transdermalen Pflasters vor (siehe Abschnitt 4.5).

##### *Patienten mit Fieber oder äußerer Wärmeeinwirkung*

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

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Buprenorphin Glenmark 7 Tage darf nicht angewendet werden bei:

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

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Buprenorphin Glenmark 7 Tage sollte mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit:

- Atemdepression
- gleichzeitiger Anwendung von anderen zentraldämpfend wirkenden Arzneimitteln (siehe unten und Abschnitt 4.5)
- Anwendung von serotonergen Arzneimitteln (siehe unten und Abschnitt 4.5)
- psychischer Abhängigkeit (Arzneimittelsucht), Missbrauchsprofil und Vorgeschichte von Drogen- und/oder Alkoholmissbrauch (siehe unten)
- Schlaf-Apnoe
- akuter Alkoholintoxikation
- Kopfverletzungen, intrakraniellen Läsionen oder erhöhtem intrakraniellen Druck, Schock, Bewusstseinsstörungen unbekannter Genese
- schwerer Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2)
- Obstipation

##### Atemdepression

Mit Buprenorphin wurde eine signifikante Atemdepression in Verbindung gebracht, insbesondere bei intravenöser Gabe. Einige Todesfälle traten nach Überdosierung bei intravenösem Missbrauch von Buprenorphin bei Drogenabhängigen auf, meist bei gleichzeitiger Anwendung von Benzodiazepinen. Weitere Todesfälle wurden nach Überdosierung von Alkohol und Benzodiazepinen in Kombination mit Buprenorphin berichtet (siehe Abschnitt 4.9). Bei der Verordnung von Buprenorphin Glenmark 7 Tage an Patienten mit anamnestisch bekanntem oder vermutetem Drogen- oder Alkoholmissbrauch oder Patienten mit einer schwerwiegenden psychiatrischen Erkrankung ist Vorsicht geboten.

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden wie z. B. Buprenorphin und sedierenden Arzneimitteln wie z. B. 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 zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein.

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

##### Serotoninsyndrom

Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin Glenmark 7 Tage 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.

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

##### Wirkungen bei längerfristiger Anwendung und Gewöhnung

Bei allen Patienten kann die wiederholte Anwendung von Opioiden zur Entwicklung einer Gewöhnung an die analgetische Wirkung, Hyperalgesie, körperlichen oder psychischen Abhängigkeit führen, wohingegen bei einigen Nebenwirkungen wie z. B. der Opioid-induzierten Obstipation nur eine teilweise Gewöhnung auftritt. Vor allem von Patienten mit chronischen, nicht durch Krebs hervorgerufenen Schmerzen wurde berichtet, dass sie bei einer Dauerbehandlung langfristig keine nennenswerte Verbesserung ihrer Schmerzsymptomatik erfahren. Es wird empfohlen, die Notwendigkeit einer weiteren Buprenorphin Glenmark 7 Tage-Therapie bei jeder neuen Verordnung für die Patienten zu überprüfen. Falls das Fortführen der Behandlung keinen Nutzen erbringt, sollte die Dosis allmählich verringert werden, um einem Entzugssyndrom vorzubeugen.

##### Opioidkonsumstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Die wiederholte Anwendung von Buprenorphin Glenmark 7 Tage kann zu einer Opioidkonsumstörung (Opioid Use Disorder, OUD) führen. Missbrauch oder ein vorsätzlicher falscher Gebrauch von Buprenorphin Glenmark 7 Tage kann zu einer Überdosierung und/oder zum Tod führen.

Das Risiko, eine OUD zu entwickeln, ist bei Patienten mit einer persönlichen oder familiären Vorgeschichte (Eltern oder Geschwister) von Substanzgebrauchsstörungen (einschließlich Alkoholkonsumstörungen), bei aktuellen Tabakkonsumenten oder bei Patienten mit einer persönlichen Vorgeschichte anderer psychischer Störungen (z. B. schwere Depressionen, Angst- und Persönlichkeitsstörungen) erhöht. Patienten, die mit Opioid-Medikamenten behandelt werden, sollten auf Anzeichen einer OUD überwacht werden, wie z. B. Drogensuchverhalten (z. B. zu frühes Nachfragen nach dem Erneuern der Verordnung), insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Risiko. Dies schließt die Überprüfung der gleichzeitigen Gabe von Opioiden und

Psychopharmaka (wie Benzodiazepinen) ein. Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer OUD sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden. Wenn ein Absetzen von Opioiden erfolgen soll, siehe Abschnitt 4.4. „Wirkungen bei längerfristiger Anwendung und Gewöhnung“.

#### Entzugssyndrom

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

#### Schlafbezogene Atmungsstörungen

Opioide können schlafbezogene Atmungsstörungen einschließlich zentraler Schlafapnoe und schlafbezogener Hypoxämie verursachen. Die Anwendung von Opioiden geht mit einer dosisabhängigen Erhöhung des Risikos für eine zentrale Schlafapnoe einher. Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe sollte eine Verringerung der Opioidgesamtosis in Betracht gezogen werden.

#### Hautreaktionen an der Applikationsstelle

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

Reaktionen an der Applikationsstelle mit Buprenorphin Glenmark 7 Tage zeigen sich in der Regel durch eine leichte oder mäßige Hautentzündung (Kontaktdermatitis), deren typisches Erscheinungsbild Erytheme, Ödeme, Pruritus, Ausschlag, kleine Bläschen (Vesikel) und ein schmerzhaftes/brennendes Gefühl an der Applikationsstelle umfassen kann. Meistens ist die Ursache eine Hautreizung (irritierende Kontaktdermatitis) und die Reaktionen klingen spontan ab, nachdem Buprenorphin Glenmark 7 Tage entfernt wurde. Patienten und Pflegepersonal sollten entsprechend instruiert werden, die Applikationsstellen auf solche Reaktionen zu überwachen. Wenn der Verdacht auf eine allergische Kontaktdermatitis besteht, sollten entsprechende diagnostische Verfahren durchgeführt werden, um festzustellen, ob eine Sensibilisierung aufgetreten ist und welche Ursache sie tatsächlich hat (Buprenorphin und/oder andere Bestandteile des Pflasters).

Da CYP3A4-Inhibitoren den Buprenorphinspiegel erhöhen können (siehe Abschnitt 4.5), sollte bei Patienten, die bereits mit CYP3A4-Inhibitoren behandelt werden, die Buprenorphin Glenmark 7 Tage-Dosis sorgfältig titriert werden. Bei diesen Patienten reicht eine reduzierte Dosis unter Umständen bereits aus. Buprenorphin Glenmark 7 Tage wird nicht zur

Schmerzbehandlung unmittelbar postoperativ oder in anderen Situationen mit geringem therapeutischen Index empfohlen, oder wenn sich die Anforderungen an die Analgesie schnell verändern.

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

Schwere fiebrige Erkrankungen können die Absorptionsrate von Buprenorphin aus Buprenorphin Glenmark 7 Tage transdermalen Pflastern erhöhen.

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

#### Endokrines System

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

Buprenorphin Glenmark 7 Tage sollte nicht in höherer Dosierung als empfohlen angewendet werden.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Wirkung anderer Wirkstoffe auf die Pharmakokinetik von Buprenorphin

Buprenorphin wird primär durch Glukuronidierung und in geringerem Maße (zu ca. 30 %) durch CYP3A4 metabolisiert.

Eine gleichzeitige Behandlung mit CYP3A4-Inhibitoren könnte deshalb zu höheren Plasmaspiegeln und damit einer stärkeren Wirkung des Buprenorphins führen.

Studien mit dem CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol zeigten keine klinisch relevante Erhöhung der durchschnittlichen maximalen Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) oder der gesamten Verfügbarkeit (AUC) des Buprenorphins nach Behandlung mit Buprenorphin in Kombination mit Ketoconazol gegenüber der Behandlung mit Buprenorphin alleine.

Die Wechselwirkung von Buprenorphin mit CYP3A4-Enzyminduktoren wurde bislang nicht untersucht.

Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin und Enzyminduktoren (z. B. Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin und Rifampicin) kann potenziell zu einer erhöhten Clearance und somit zu einer reduzierten Wirksamkeit führen.

Eine Abnahme der Leberdurchblutung, die durch bestimmte Allgemeinanästhetika (z. B. Halothan) und andere Arzneimittel induziert wird, kann die hepatische Elimination von Buprenorphin vermindern.

#### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Buprenorphin Glenmark 7 Tage darf nicht gleichzeitig mit MAO-Hemmern oder bei Patienten angewendet werden, die in den vorausgegangenen zwei Wochen MAO-Hemmer erhalten haben (siehe Abschnitt 4.3).

Buprenorphin Glenmark 7 Tage sollte bei gleichzeitiger Verabreichung mit folgenden Arzneimitteln vorsichtig angewendet werden:

Serotonerge Arzneimittel wie MAO-Hemmer, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors, SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (Serotonin Norepinephrine Re-Uptake Inhibitors, SNRI) oder trizyklische Antidepressiva, da das Risiko eines Serotoninsyndroms, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, erhöht ist (siehe Abschnitt 4.4).

ZNS-dämpfende Arzneimittel: andere Opioidderivate (Analgetika und Antitussiva, die z. B. Morphin, Dextropropoxyphen, Codein, Dextromethorphan oder Noscapin enthalten). Bestimmte Antidepressiva, sedierende H1-Rezeptorantagonisten, Alkohol, Anxiolytika, Neuroleptika, Clonidin und verwandte Substanzen. Diese Kombinationen verstärken die ZNS-dämpfenden Wirkungen.

Die gleichzeitige Anwendung mit sedierenden Arzneimitteln wie z. B. Benzodiazepinen oder vergleichbaren Arzneimitteln erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Zu diesen Arzneimitteln zählen Sedativa oder Hypnotika, Allgemeinanästhetika, andere Opioid-Analgetika, Phenothiazine, zentral wirksame Antiemetika, Benzodiazepine und Alkohol. Bei typischen analgetischen Dosierungen wird Buprenorphin als reiner  $\mu$ -Rezeptor-Agonist beschrieben. In klinischen Studien mit Buprenorphin Glenmark 7 Tage, bei denen mit reinen  $\mu$ -Opioid-Agonisten behandelte Patienten (bis zu 90 mg orales Morphin oder orales Morphinäquivalent pro Tag) auf Buprenorphin Glenmark 7 Tage umgestellt wurden, gab es keine Berichte über Abstinenzsyndrome oder Opioid-Entzugserscheinungen während der Umstellung vom Ausgangsopioide auf Buprenorphin Glenmark 7 Tage (siehe Abschnitt 4.4).

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten über die Anwendung von Buprenorphin bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Buprenorphin passiert die Plazentaschranke und Buprenorphin und der aktive Metabolit Norbuprenorphin können im Serum, Urin und Mekonium von Neugeborenen nach einer Exposition im Uterus nachgewiesen werden. Gegen Ende der Schwangerschaft können hohe Dosen von Buprenorphin, auch bereits nach kurzer Anwendungsdauer eine Atemdepression bei Neugeborenen hervorrufen. Eine längere Anwendung von Buprenorphin während der Schwangerschaft kann bei Neugeborenen ein Opioidentzugssyndrom hervorrufen.

Deshalb sollte Buprenorphin während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, nicht angewendet werden, es sei denn, dass ein

möglicher Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

##### Stillzeit

Buprenorphin wird beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden. Studien an Ratten haben gezeigt, dass Buprenorphin die Laktation hemmen kann. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Tierdaten haben eine Ausscheidung von Buprenorphin in die Milch gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Buprenorphin Glenmark 7 Tage sollte während der Stillzeit mit Vorsicht angewendet werden.

##### Fertilität

Es liegen keine Daten über die Wirkung von Buprenorphin auf die menschliche Fertilität vor. In einer Studie zur Fertilität und frühen Embryonalentwicklung wurden bei männlichen oder weiblichen Ratten keine Wirkungen auf Reproduktionsparameter beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Buprenorphin Glenmark 7 Tage hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Buprenorphin Glenmark 7 Tage kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit beeinflussen, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein kann. Dies gilt insbesondere zu Behandlungsbeginn und im Zusammenwirken mit anderen zentral wirksamen Substanzen, einschließlich Alkohol, Beruhigungsmitteln, Sedativa und Hypnotika. Eine individuelle Empfehlung sollte vom behandelnden Arzt gegeben werden. In Fällen mit stabiler Dosierung ist eine generelle Einschränkung nicht erforderlich.

Patienten, die betroffen sind und bei denen zu Beginn der Behandlung oder bei Titration zu höheren Dosen Nebenwirkungen auftreten (z. B. Schwindel, Schläfrigkeit, verschwommenes Sehen), sollten nach Entfernen des Pflasters mindestens 24 Stunden lang kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen, die mit Buprenorphin in der klinischen Anwendung einhergehen können, sind ähnlich denjenigen, die bei anderen Opioid-Analgetika beobachtet wurden, z. B. Atemdepression (insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen) und Hypotonie (siehe Abschnitt 4.4).

Folgende Nebenwirkungen sind aufgetreten:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), Gelegentlich ( $\geq 1/1000$  bis  $< 1/100$ ), Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1000$ ), Sehr selten ( $< 1/10.000$ ), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

System- organklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immun- systems			Überempfind- lichkeit	Anaphylak- tische Reaktion		Anaphylak- toide Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen		Appetitlosigkeit		Dehydratation		
Psychiatrische Erkrankungen		Verwirrtheit, Depression, Schlaflosigkeit, Nervosität, Angstzustände	Schlaf- störungen, Unruhe, Agitiertheit, euphorische Stimmung, Affektlabilität, Halluzina- tionen, Aggression, Alpträume, verminderte Libido	Psychose	Arzneimittel- abhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4), Stimmungs- schwankungen	De- personalisation
Erkrankungen des Nerven- systems	Kopf- schmerzen, Schwindel, Somnolenz	Tremor	Sedierung, Geschmacks- störungen, Dysarthrie, Hypoästhesie, Gedächtnis- störung, Migräne, Synkope, Koordinations- störungen, Aufmerksam- keitsstörungen, Parästhesien	Gleich- gewichts- störungen, Sprech- störungen	Unwillkürliche Muskel- kontraktionen	Anfälle, Schlaf- Apnoe Syndrom, Hyperalgesie
Augen- erkrankungen			Trockenes Auge, verschwom- menes Sehen	Sehstörungen, Lidödeme, Miosis		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus, Vertigo		Ohren- schmerzen	
Herz- erkrankungen			Palpitationen, Tachykardie	Angina pectoris		
Gefäß- erkrankungen			Hypotonie, Kreislauf- Kollaps, Hypertonie, Hautrötung	Vasodilatation, Orthostase- syndrom		
Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums		Dyspnoe	Husten, Giemen, Schluckauf	Atem- depression, respiratorische Insuffizienz, Verschlim- merung eines Asthmas, Hyper- ventilation, Rhinitis		

System- organklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	Obstipation, Übelkeit, Erbrechen	Abdominal- schmerz, Diarrhö, Dyspepsie, Mund- trockenheit	Flatulenz	Dysphagie, Ileus		Divertikulitis
Leber- und Gallen- erkrankungen						Gallenkolik
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- gewebes	Pruritus, Erythema	Ausschlag, Schwitzen, Exanthema	trockene Haut, Urtikaria	Gesichtsödem	Pusteln, Bläschen	Kontakt- dermatitis, Haut- verfärbung an der Anwendungs- stelle
Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen		Myasthenie	Myalgie, Muskel- spasmen			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harn- inkontinenz, Harnretention, Harnverhalten			
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse				Erektile Dysfunktion, sexuelle Funktions- störungen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort	Reaktion an der Applikations- stelle <sup>1*</sup>	Müdigkeit, Schwäche- zustände (Asthenie), periphere Ödeme	Erschöpfung, Fieber, Rigor, Ödeme, Arzneimittel- entzugs- syndrom, Brust- schmerzen	Grippeähnliche Erkrankung		Entzugs- syndrom neonatal, Toleranz
Unter- suchungen			Alaninamino- transferase erhöht, Gewichts- abnahme			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplika- tionen			Verletzung durch Unfälle, Stürze			

<sup>1</sup> U. a. typische Anzeichen und Symptome einer Kontaktdermatitis (irritierend oder allergisch): Erythem, Ödem, Pruritus, Ausschlag, Blasen, schmerzhaftes/brennendes Gefühl an der Applikationsstelle.

\* In einigen Fällen traten verzögert lokale allergische Reaktionen (allergische Kontaktdermatitis) mit deutlichen Entzündungszeichen auf. Mechanische Verletzungen beim Entfernen des Pflasters (z. B. Rissbildung) sind bei Patienten mit empfindlicher Haut ebenfalls möglich. Eine chronische Entzündung kann zu lang andauernden Folgen führen, wie z. B. postinflammatorischer Hyper- und Hypopigmentierung, sowie zu trockenen und dicken schuppigen Hautläsionen, die Narben sehr ähnlich sein können. In diesen Fällen sollte die Behandlung mit Buprenorphin Glenmark 7 Tage beendet werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Buprenorphin hat ein geringes Abhängigkeitsrisiko. Nach Absetzen von Buprenorphin sind Entzugssymptome unwahrscheinlich. Dies ist möglicherweise auf die sehr langsame Dissoziation von Buprenorphin vom Opioid-Rezeptor und das langsame Absinken der Buprenorphin-Plasmaspiegel (gewöhnlich über einen Zeitraum von 30 Stunden nach Entfernen des letzten Pflasters) zurückzuführen. Nach Langzeitanwendung von Buprenorphin können jedoch Entzugssymptome vergleichbar denjenigen bei Opiat-Entzug nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Zur Symptomatik gehören Agitiertheit, Angstzustände, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinesie, Tremor und gastrointestinale Störungen.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)  
anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

##### Symptome

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

##### Behandlung

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

Ein spezifischer Opioid-Antagonist wie Naloxon kann die Wirkungen von Buprenorphin aufheben, auch wenn Naloxon die Wirkungen von Buprenorphin unter Umständen weniger wirksam aufhebt, als andere  $\mu$ -Opioid-Agonisten. Die Behandlung mit intravenöser Naloxon-Dauerinfusion sollte mit der üblichen Dosis eingeleitet werden; es können aber auch hohe Dosen erforderlich sein.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, Opiode.  
ATC-Code: N02AE01

Buprenorphin ist ein  $\mu$ -Opioidagonist, der als reiner Agonist in Bezug auf Analgesie und als partieller Agonist in Bezug auf seine atemdepressiven Eigenschaften wirkt.

Es besitzt auch eine antagonistische Aktivität am  $\kappa$ -Opioidrezeptor.

#### Andere pharmakologische Wirkungen

*In-vitro*- und Tierstudien zeigen verschiedene Wirkungen natürlicher Opiode wie z. B. Morphin auf Bestandteile des Immunsystems; die klinische Bedeutung dieser Befunde ist unbekannt. Ob Buprenorphin, ein halbsynthetisches Opioid, immunologische Wirkungen ähnlich wie Morphin besitzt, ist unbekannt. Wie bei anderen Opioidanalgetika besteht auch bei Buprenorphin ein potenzielles Risiko für eine Atemdepression. Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass Buprenorphin ein partieller Agonist in Bezug auf seine atemdepressive Aktivität ist, und es wurde ein Sättigungseffekt nach intravenösen Dosen von mehr als 2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  beobachtet. Eine Atemdepression scheint bei therapeutischen Dosen der transdermalen Darreichungsform selten aufzutreten [bis zu 40  $\mu\text{g}/\text{h}$ ].

Die Wirksamkeit wurde im Rahmen von sieben Phase-III-Pivotalstudien mit einer Dauer von bis zu 12 Wochen bei Patienten mit nicht-malignen Schmerzen unterschiedlicher Genese, u. a. bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Osteoarthritis und Rückenschmerzen, untersucht. Buprenorphin führte zu einer klinisch signifikanten Senkung der Schmerzscores (etwa 3 Punkte auf der BS-11-Skala) und einer signifikant stärkeren Schmerzkontrolle als Placebo.

Auch eine offene Langzeit-Extensionsstudie (n = 384) wurde bei Patienten mit nicht-malignen Schmerzen durchgeführt. Unter Langzeitgabe wurde eine Schmerzkontrolle bei 63 % der Patienten über sechs Monate, bei 39 % der Patienten über 12 Monate, bei 13 % der Patienten über 18 Monate und bei 6 % der Patienten über 21 Monate erreicht. Etwa 17 % der Patienten wurden unter der 5-mg-Dosis, 35 % unter der 10-mg-Dosis und 48 % unter der 20-mg-Dosis stabilisiert.

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es gibt Hinweise auf eine enterohepatische Rezirkulation.

Untersuchungen an trächtigen und nicht-trächtigen Ratten haben gezeigt, dass Buprenorphin sowohl die Blut-Hirn-Schranke als auch die 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 oder oraler Anwendung kumuliert Buprenorphin offenbar im Gastrointestinallumen des Fetus – vermutlich aufgrund der biliären Ausscheidung, da der enterohepatische Kreislauf noch nicht voll entwickelt ist.

Jedes Pflaster gibt bis zu 7 Tage lang kontinuierlich Buprenorphin ab. Der *Steady-State* wird während der ersten Applikation erreicht. Nach Entfernen des Buprenorphin-Pflasters nehmen die Buprenorphin-Konzentrationen innerhalb von 12 Stunden um etwa 50 % ab (Spanne 10 bis 24 Stunden).

#### Resorption

Nach der Applikation des Buprenorphin-Pflasters diffundiert Buprenorphin aus dem Pflaster durch die Haut. In klinischen pharmakologischen Studien

betrug die mediane Zeit für ein Buprenorphin 10 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster bis zur Detektion nachweisbarer Buprenorphin-Konzentrationen (25 Pikogramm/ml) etwa 17 Stunden. Die Analyse des Buprenorphin-Restgehalts in Pflastern nach 7-tägiger Anwendung zeigt, dass etwa 15 % der ursprünglichen Beladung abgegeben wurden. Eine Studie zur Bioverfügbarkeit im Vergleich zur intravenösen Verabreichung bestätigt, dass diese Menge systemisch resorbiert wird. Die Buprenorphin-Konzentrationen im Blut bleiben während der 7-tägigen Applikation des Pflasters relativ konstant.

#### Applikationsstelle

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

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

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

#### Verteilung

Buprenorphin wird zu etwa 96 % an Plasmaproteine gebunden.

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

Nach intravenöser Anwendung werden Buprenorphin und seine Metaboliten in die Galle sezerniert und innerhalb weniger Minuten in den Liquor cerebrospinalis verteilt. Die Buprenorphin-Konzentrationen im Liquor betragen

etwa 15 % bis 25 % der gleichzeitig gemessenen Plasmakonzentrationen.

#### Biotransformation und Elimination

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

Norbuprenorphin ist der einzige bekannte aktive Metabolit von Buprenorphin.

#### Wirkung von Buprenorphin auf die Pharmakokinetik anderer Wirkstoffe

Basierend auf *In-vitro*-Studien mit humanen Mikrosomen und Hepatozyten besitzt Buprenorphin in Konzentrationen, wie sie durch ein Buprenorphin 20 Mikrogramm/Stunde Pflaster erreicht werden, nicht die Fähigkeit den durch die CYP450 Enzyme CYP1A2, CYP2A6, CYP3A4 vermittelten Metabolismus zu inhibieren. Die Wirkung auf den Metabolismus durch CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19 wurde nicht untersucht.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Bei mit Buprenorphin behandelten Ratten wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität oder die allgemeine Reproduktionsleistung beobachtet. In Studien an Ratten und Kaninchen mit Buprenorphin zur embryo-fetalen Entwicklungstoxizität wurden keine embryo-fetalen toxischen Wirkungen beobachtet. Eine Studie an Ratten zur prä- und postnatalen Entwicklungstoxizität mit Buprenorphin zeigte bei den Nachkommen eine Sterblichkeit und vermindertes Körpergewicht sowie gleichzeitig beim Muttertier eine verminderte Nahrungsaufnahme und klinische Anzeichen.

#### Genotoxizität

Eine Standardbatterie an Genotoxizitätstests zeigte, dass Buprenorphin nicht genotoxisch ist.

#### Kanzerogenes Potenzial

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

#### Systemische Toxizität und dermale Toxizität

In Untersuchungen an Ratten, Kaninchen, Meerschweinchen, Hunden und Minischweinen zur Toxizität bei einmaliger und wiederholter Anwendung verursachte Buprenorphin minimale oder gar keine unerwünschten systemischen Ereignisse, jedoch wurden bei allen untersuchten Spezies Hautirritationen beobachtet. Die vorhandenen toxikologischen Daten

wiesen nicht auf ein allergisierendes Potenzial der sonstigen Bestandteile der transdermalen Pflaster hin.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Selbstklebende Matrix (mit Buprenorphin)

Povidon K 90  
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

#### Matrizes mit und ohne Buprenorphin

Poly(ethylenterephthalat)

#### Trägerschicht

Polyester

#### Schutzfolie

Poly(ethylenterephthalat), silikonisiert  
Blaue Drucktinte

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Buprenorphin Glenmark 7 Tage 5 Mikrogramm/Stunde  
18 Monate

Buprenorphin Glenmark 7 Tage 10 Mikrogramm/Stunde  
21 Monate

Buprenorphin Glenmark 7 Tage 20 Mikrogramm/Stunde  
36 Monate

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Buprenorphin Glenmark 7 Tage 5 Mikrogramm/Stunde  
Buprenorphin Glenmark 7 Tage 10 Mikrogramm/Stunde  
Nicht über 25 °C lagern.

Buprenorphin Glenmark 7 Tage 20 Mikrogramm/Stunde  
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/Poly(acrylsäure-co-ethylen). Ein Beutel enthält ein transdermales Pflaster.

Packungen mit 2, 4, 5, 8 oder 12 einzeln versiegelten transdermalen Pflastern.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Beim Wechseln des Pflasters das gebrauchte Pflaster entfernen, mit der Klebefläche nach innen zusammenfallen und sicher beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Glenmark Arzneimittel GmbH  
Industriestr. 31  
82194 Gröbenzell

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

Buprenorphin Glenmark 7 Tage 5 Mikrogramm/Stunde  
94851.00.00

Buprenorphin Glenmark 7 Tage 10 Mikrogramm/Stunde  
94852.00.00

Buprenorphin Glenmark 7 Tage 20 Mikrogramm/Stunde  
94853.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 02.06.2016

Datum der Verlängerung der Zulassung: 04.02.2021

## 10. STAND DER INFORMATION

Mai 2022

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel