

Fachinformation

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Buprenorphin PUREN 0,4 mg Sublingualtabletten
Buprenorphin PUREN 2 mg Sublingualtabletten
Buprenorphin PUREN 8 mg Sublingualtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Buprenorphin PUREN 0,4 mg Sublingualtabletten

Jede Sublingualtablette enthält 0,4 mg Buprenorphin (als Buprenorphinhydrochlorid).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Sublingualtablette enthält 63,6 mg Lactose-Monohydrat.

Buprenorphin PUREN 2 mg Sublingualtabletten

Jede Sublingualtablette enthält 2 mg Buprenorphin (als Buprenorphinhydrochlorid).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Sublingualtablette enthält 43,9 mg Lactose-Monohydrat und 0,19 mg Gelborange S (E110).

Buprenorphin PUREN 8 mg Sublingualtabletten

Jede Sublingualtablette enthält 8 mg Buprenorphin (als Buprenorphinhydrochlorid).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Sublingualtablette enthält 175,6 mg Lactose-Monohydrat und 0,76 mg Gelborange S (E110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Sublingualtablette

Buprenorphin PUREN 0,4 mg Sublingualtabletten

Weiß bis weißliche, 6 mm runde, flache Tablette ohne Filmüberzug und mit der Prägung „B“ auf einer Seite.

Buprenorphin PUREN 2 mg Sublingualtabletten

Hellorangefarbene, 5x8 mm ovale, bikonvexe Tablette ohne Filmüberzug und mit der Prägung „B“ auf einer Seite.

Buprenorphin PUREN 8 mg Sublingualtabletten

Hellorangefarbene, 7,35 x 13,35 mm ovale, bikonvexe Tablette ohne Filmüberzug und mit der Prägung „B“ auf einer Seite.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Substitutionstherapie bei Opiatabhängigkeit im Rahmen einer umfassenden therapeutischen Überwachung medizinischer, sozialer und psychologischer Maßnahmen.

Die Therapie mit Buprenorphin PUREN ist für Erwachsene und Jugendliche über 15 Jahren bestimmt, die der Behandlung einer Opiatabhängigkeit zugestimmt haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss unter der Aufsicht eines Arztes erfolgen, der Erfahrung in der Behandlung von Opiatabhängigkeit/Sucht hat.

Es wird empfohlen, die Buprenorphin-Behandlung als Teil einer umfassenden Behandlung der Opioid-Drogenabhängigkeit zu verschreiben. Das Ergebnis der Behandlung hängt von der verordneten Dosis sowie von den kombinierten medizinischen, psychologischen, sozialen und pädagogischen Maßnahmen ab, die bei der Überwachung des Patienten ergriffen werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen vor Einleitung der Therapie

Vor Behandlungsbeginn sollte der Typ der Opiatabhängigkeit (z. B. langsam oder schnell wirksames Opiat), die Zeit seit der letzten Opiateinnahme und der Grad der Opiatabhängigkeit berücksichtigt werden. Um einen Entzug zu vermeiden, sollte die Einstellung mit Buprenorphin erfolgen, sobald objektive und klare Zeichen eines Entzugs sichtbar werden (z. B. kann eine Punktzahl, die eine leichte bis mäßige Entzugssymptomatik auf der validierten Clinical Opioid Withdrawal Scale (COWS) anzeigt, als Richtwert verwendet werden).

Dosierung

Therapiebeginn

Die Anfangsdosis für Erwachsene und Jugendliche über 15 Jahren beträgt 2 mg bis 4 mg pro Tag als Einmaldosis. Eine zusätzliche Dosis von 2 bis 4 mg kann abhängig von den individuellen Bedürfnissen der Patienten an Tag 1 gegeben werden.

Opiatabhängige Patienten ohne vorherigen Entzug

Eine Dosis von Buprenorphin PUREN Sublingualtabletten wird bei den ersten Entzugserscheinungen, jedoch frühestens 6 Stunden nach der letzten Anwendung des Opiats (z.B. Heroin, schnell wirksame Opiate), sublingual angewendet.

Patienten unter Methadon

Vor Beginn der Therapie mit Buprenorphin PUREN sollte die Methadon-Dosis auf maximal 30 mg/Tag reduziert werden. Die erste Dosis Buprenorphin PUREN sollte beim Auftreten von Entzugssymptomen erfolgen, jedoch frühestens 24 Stunden nachdem der Patient Methadon genommen hat. Buprenorphin PUREN kann bei von Methadon abhängigen Patienten Entzugserscheinungen auslösen.

Während des Therapiebeginns wird eine tägliche Überwachung der Dosierung empfohlen, um eine korrekte sublinguale Platzierung der Tablette zu gewährleisten und das

Ansprechen des Patienten auf die Behandlung als Anhaltspunkt für die effektive Dosis-Titration entsprechend der klinischen Wirkung zu überwachen.

Dosisanpassung und Erhaltungsdosis

Nach Behandlungsbeginn am ersten Tag sollte der Patient in den nächsten Tagen auf eine Erhaltungsdosis stabilisiert werden, indem die Dosis entsprechend der klinischen Wirkung des einzelnen Patienten schrittweise angepasst wird. Die Dosis-Titration in Schritten von 2-8 mg Buprenorphin richtet sich nach der Neubeurteilung des klinischen und psychologischen Status des Patienten und sollte eine maximale tägliche Einzeldosis von 24 mg Buprenorphin nicht überschreiten.

Insbesondere während der Einleitung der Therapie wird eine tägliche Ausgabe von Buprenorphin an den Patienten empfohlen. Nach der Stabilisierung kann vertrauenswürdigen Patienten ein Vorrat an Buprenorphin PUREN, der für mehrere Behandlungstage ausreicht, gegeben werden. Es wird empfohlen, dass die Abgabemenge von Buprenorphin PUREN auf 7 Tage oder entsprechend lokalen Bestimmungen begrenzt ist.

Eine Geringere als die tägliche Dosierung

Nach Erreichen einer zufrieden stellenden Stabilisierung kann die Häufigkeit der Buprenorphindosierung herabgesetzt werden. Es besteht dann die Möglichkeit, nur noch jeden zweiten Tag das Doppelte der individuellen Dosis zu verabreichen. Zum Beispiel kann ein stabilisierter Patient, der täglich 8 mg eingenommen hat, abwechselnd 16 mg an dem einen und keine Dosis an dem anderen Tag bekommen. Bei einigen Patienten kann die Dosis nach erfolgreicher Stabilisierung auf 3-mal wöchentlich (z. B. Montag, Mittwoch, Freitag) reduziert werden. Die Dosis am Montag und Mittwoch sollte der doppelten Dosis entsprechen und die am Freitag der dreifachen. An den dazwischen liegenden Tagen wird keine Dosis verabreicht.

Dennoch sollte die Tagesdosis nie 24 mg überschreiten. Für Patienten, die eine tägliche Dosis von > 8 mg/Tag erhalten, könnte diese Behandlung unpassend sein.

Dosisreduktion und Beendigung der Therapie

Wenn die klinische Bewertung und der Patient den Abbruch der Behandlung in Erwägung ziehen, muss dies mit Vorsicht geschehen. Die Entscheidung, die Therapie mit Buprenorphin nach einer Zeit der Erhaltung oder kurzen Stabilisierung abubrechen, sollte im Rahmen eines umfassenden Behandlungsplans getroffen werden. Um Entzugssymptome und einen möglichen Rückfall in den illegalen Drogenkonsum zu vermeiden, kann die Buprenorphindosis in günstigen Fällen im Laufe der Zeit schrittweise verringert werden, bis die Behandlung abgebrochen werden kann.

Nach Erreichen einer zufrieden stellenden Stabilisierung kann die Dosis nach Zustimmung des Patienten allmählich reduziert werden. Wenn es angemessen erscheint, kann die Behandlung beendet werden. Die zur Verfügung stehenden Sublingualtabletten in Dosisstärken von 0,4 mg, 2 mg und 8 mg ermöglichen eine schrittweise Reduzierung der Dosis. Nach Beendigung der Buprenorphin-Therapie sind die Patienten zu überwachen, da die Möglichkeit eines Rückfalls besteht.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Buprenorphin bei älteren Patienten über 65 Jahre ist nicht nachgewiesen.
Es kann keine Empfehlung zur Dosierung gegeben werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Vor Einleitung der Therapie sollten die Leberfunktionswerte und der Virushepatitis-Status bestimmt werden.

Die Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Buprenorphin wurden in einer Post-Marketing-Studie untersucht. Buprenorphin wird in der Leber weitgehend metabolisiert, und es wurde festgestellt, dass die Plasmaspiegel von Buprenorphin bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen höher sind. Die systemische Exposition ist bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung geringfügig erhöht, und es wird keine Dosisanpassung für notwendig erachtet. Nach Verabreichung einer Einzeldosis von 2 mg ist die systemische Gesamtexposition bei mäßiger (1,6-fach) und schwerer (2,8-fach) Leberfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden signifikant erhöht. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Toxizität oder Überdosierung überwacht werden, die durch eine erhöhte Buprenorphinkonzentration verursacht werden.

Buprenorphin PUREN sollte bei Patienten mit mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden und eine Reduzierung der Anfangs- und Erhaltungsdosen sollte in Betracht gezogen werden.

In Anbetracht der deutlich höheren Exposition und der Möglichkeit einer stärkeren Akkumulation nach wiederholter Gabe bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung, sollte Buprenorphin PUREN bei diesen Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Bei Patienten mit positivem Virushepatitisbefund, bei Patienten, die Begleitmedikationen erhalten (siehe Abschnitt 4.5), und/oder bei Patienten, bei denen eine Leberfunktionsstörung vorliegt, besteht das Risiko einer schnelleren Leberschädigung. Vor Beginn der Therapie werden Leberfunktionstests und die Dokumentation des Virushepatitis-Status empfohlen. Eine regelmäßige Kontrolle der Leberfunktion wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Eine Modifikation der Buprenorphindosis ist bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung nicht erforderlich. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) (siehe Abschnitte 4.4. und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Buprenorphin PUREN bei Kindern unter 15 Jahren ist nicht erwiesen. Es sind keine Daten verfügbar.

Aufgrund fehlender Daten bei Jugendlichen (15-17 Jahre), sollten Patienten dieser Altersgruppe während der Behandlung enger überwacht werden.

Art der Anwendung

Buprenorphin PUREN Sublingualtabletten sind zur sublingualen Anwendung bestimmt. Der Arzt muss den Patienten darüber informieren, dass die sublinguale Anwendung die einzige wirksame und sichere Art der Anwendung dieses Arzneimittels darstellt. Die

Sublingualtablette wird bis zur Auflösung unter der Zunge gehalten. Dies geschieht üblicherweise innerhalb von 5 bis 10 Minuten. Die Patienten dürfen nicht schlucken und keine Speisen oder Getränke zu sich nehmen, bis sich die Tablette vollständig aufgelöst hat.

Eine Dosis kann sich aus mehreren Buprenorphin PUREN Sublingualtabletten unterschiedlicher Stärke zusammensetzen. Die Tabletten können sublingual alle gleichzeitig oder in zwei geteilten Portionen verabreicht werden. Die zweite Portion wird dann sublingual direkt nach dem Auflösen der ersten Portion verabreicht. Spezifische Dosierungsanweisungen während der Anfangs-, Stabilisierungs- und Erhaltungstherapie finden Sie in den folgenden Abschnitten "Therapiebeginn" und "Dosisanpassung und Erhaltungsdosis".

Die Tablette darf nicht geschluckt, zerkleinert oder gekaut werden.

Behandlungsziele und Absetzen der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Buprenorphin PUREN sollte eine Behandlungsstrategie, einschließlich der Behandlungsdauer und der Behandlungsziele gemeinsam mit dem Patienten vereinbart werden. Während der Behandlung sollte ein häufiger Kontakt zwischen Arzt und Patient stattfinden, um die Notwendigkeit einer fortgesetzten Behandlung zu beurteilen, die Beendigung der Behandlung in Erwägung zu ziehen und die Dosis bei Bedarf anzupassen. Wenn ein Patient die Therapie mit Buprenorphin PUREN nicht länger benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten von Entzugserscheinungen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Gelborange S (E110; nur bei 2 mg und 8 mg Tabletten) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere respiratorische Insuffizienz.
- Schwere Leberinsuffizienz.
- Akuter Alkoholismus oder Delirium tremens.
- Die gleichzeitige Verabreichung von Methadon, Opioid-Analgetika der Stufe III, Naltrexon, Nalmefen (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Buprenorphin PUREN ist nur zur Behandlung von Opiatabhängigkeit bestimmt.

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Buprenorphin PUREN können sich eine Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit und eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln. Durch Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Buprenorphin PUREN kann es zu einer Überdosierung und/oder zum Tod kommen. Das Risiko, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln, ist bei Patienten mit 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 PUREN und während der Behandlung sollten die Behandlungsziele und ein Plan für die Beendigung der Behandlung mit dem Patienten vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2).

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.

Anwendung bei Jugendlichen: Aufgrund der fehlenden Daten bei Kindern und Jugendlichen (15 bis <17 Jahre), sollten Patienten in dieser Altersgruppe während der Behandlung enger überwacht werden.

Nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch und Missbrauch

Buprenorphin kann, wie andere legale oder illegale Opioide auch, missbräuchlich oder nicht bestimmungsgemäß angewandt werden. Risiken einer missbräuchlichen oder nicht bestimmungsgemäßen Anwendung sind z. B. Überdosierung, Verbreitung von hämatogen übertragenen viralen oder lokalen und systemischen Infektionen, Atemdepression und Leberschädigung. Eine missbräuchliche Verwendung von Buprenorphin durch Personen, denen das Arzneimittel nicht verordnet wurde, beinhaltet außerdem das Risiko neuer Drogenabhängiger, die Buprenorphin als Hauptdroge missbrauchen, wenn das Arzneimittel direkt vom betreffenden Patienten zum illegalen Gebrauch in Umlauf gebracht oder wenn es nicht genügend gegen Diebstahl gesichert wird.

In Fällen von intravenösem Drogenmissbrauch wurden lokale Reaktionen, manchmal septisch (Abszess, Zellulitis) und potenziell schwere akute Hepatitis und andere akute Infektionen wie Lungenentzündung und Endokarditis gemeldet.

Eine suboptimale Behandlung mit Buprenorphin kann einen Arzneimittelmisbrauch durch den Patienten zur Folge haben, was zu Überdosierung oder Behandlungsabbruch führen kann. Ein Patient, der eine zu niedrige Dosis Buprenorphin erhält, könnte auf unkontrollierte Entzugssymptome und Verlangen weiterhin mit der Selbstbehandlung mit Opioiden, Alkohol oder sonstigen Sedativa/Hypnotika, insbesondere Benzodiazepinen, reagieren.

Um das Risiko eines nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs und Missbrauchs zu minimieren, sollten die Ärzte bei der Verordnung und Ausgabe von Buprenorphin geeignete Vorsichtsmaßnahmen ergreifen. Daher sollten in der frühen Therapiephase nicht mehrere Dosen gleichzeitig verschrieben und dem Bedarf des Patienten angemessene Nachbeobachtungstermine zur klinischen Überwachung angesetzt werden.

Buprenorphin ist ein partieller Agonist des μ -Opiatrezeptors und eine chronische Anwendung führt zur Abhängigkeit von diesem Opiat-Typ.

Beschleunigt einsetzendes Opioidentzugssyndrom

Bei Beginn der Behandlung mit Buprenorphin muss der Arzt das partiell agonistische Wirkungsprofil von Buprenorphin berücksichtigen. Buprenorphin kann bei opiatabhängigen Patienten Entzugssymptome hervorrufen, insbesondere wenn es weniger als 6 Stunden nach der letzten Anwendung von Heroin oder sonstigen kurz wirksamen Opiaten oder weniger als 24 Stunden nach der letzten Methadon-Dosis angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2). Umgekehrt können Entzugssymptome auch mit einer suboptimalen Dosierung assoziiert sein.

Buprenorphin kann Benommenheit hervorrufen; diese kann verstärkt werden durch die gleichzeitige Anwendung von anderen zentral wirkenden Mitteln wie Alkohol, Tranquilizern, Sedativa und Hypnotika (siehe Abschnitt 4.5).

Tierstudien sowie klinische Untersuchungen haben gezeigt, dass Buprenorphin Abhängigkeit verursachen kann. Diese ist jedoch geringer als bei Morphin.

Abbruch der Behandlung kann zu einem Entzugssyndrom führen, welches verzögert sein kann.

Buprenorphin ist ein Opiat und es besteht die Möglichkeit, dass Schmerz als Krankheitssymptom verschleiert wird.

Arzneimittel, die das Enzym CYP3A4 hemmen, können zu einer erhöhten Konzentration von Buprenorphin führen. Eine Reduktion der Buprenorphindosis kann notwendig sein. Bei Patienten, die bereits mit CYP3A4-Hemmern behandelt werden, ist eine vorsichtige Buprenorphin Dosistitration angezeigt, da eine geringe Dosis bei diesen Patienten ausreichend sein kann (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Einnahme von Monoamin(o)oxidase-Hemmern (MAOI) kann, basierend auf der Erfahrung mit Morphin, die Wirksamkeit von Opiaten erhöhen.

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandten Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin PUREN 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 PUREN 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).

Atemdepression

Es wurden einige Todesfälle infolge einer Atemdepression beschrieben, insbesondere wenn Buprenorphin nicht gemäß der Verordnung angewendet wurde.

Todesfälle wurden in Verbindung mit der gleichzeitigen Einnahme von Buprenorphin und anderen zentral hemmend wirkenden Arzneimitteln, wie Alkohol oder andere Opiate, berichtet.

Wenn Buprenorphin einigen nichtopioidabhängigen Personen verabreicht wird, die gegenüber den Wirkungen von Opioiden nicht tolerant sind, kann es zu einer potenziell tödlichen Atemdepression führen.

Das Arzneimittel sollte bei Patienten mit Asthma bronchiale oder respiratorischer Insuffizienz (z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Cor pulmonale, eingeschränkte Atemreserve, Hypoxie, Hyperkapnie, vorbestehende Atemdepression oder Kyphoskoliose (Verkrümmung der Wirbelsäule mit potentiell resultierender Atemnot)) mit Vorsicht eingesetzt werden.

Patienten mit den oben genannten physischen und/oder pharmakologischen Risikofaktoren sollten überwacht werden, und eine Dosisreduktion kann in Betracht gezogen werden.

Buprenorphin kann bei Kindern und nicht abhängigen Personen bei versehentlicher oder absichtlicher Einnahme zu schweren, möglicherweise tödlichen Atemdepressionen führen. Die Patienten müssen gewarnt werden, die Blister sicher aufzubewahren, die Blister niemals vorher zu öffnen, sie außerhalb der Reichweite von Kindern und anderen Haushaltsmitgliedern aufzubewahren und das Arzneimittel nicht vor Kindern einzunehmen. Bei versehentlichem Verschlucken oder Verdacht auf Verschlucken ist unverzüglich eine Notaufnahme zu kontaktieren.

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.

ZNS-Depression

Buprenorphin kann Benommenheit hervorrufen, insbesondere wenn es zusammen mit Alkohol oder zentral dämpfenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen, Tranquilizern, Sedativa oder Hypnotika eingenommen wird (siehe Abschnitte 4.5 und 4.7).

Abhängigkeit

Studien an Tieren sowie klinische Erfahrungen haben gezeigt, dass Buprenorphin, ein partieller Agonist am μ -Opiat-Rezeptor, bei chronischer Verabreichung eine Abhängigkeit hervorrufen kann, jedoch auf einem niedrigeren Niveau als ein voller Agonist (z. B. Morphin).

Ein abrupter Abbruch der Behandlung kann zu einem Entzugssyndrom führen, dessen Beginn verzögert sein kann.

Hepatitis und hepatische Ereignisse

Fälle von akuten Leberschäden wurden bei opiatabhängigen Süchtigen sowohl in klinischen Studien dokumentiert als auch nach der Marktzulassung gemeldet. Das Spektrum der Auffälligkeiten reicht von vorübergehenden asymptomatischen Erhöhungen der Leberenzyme bis hin zu Fallberichten von Leberversagen, Lebernekrose,

hepatorenenalen Syndromen und hepatischer Enzephalopathie. In vielen Fällen können vorher bestehende auffällige Abweichungen der Lebertransaminasen, Infektionen mit Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Viren, der gleichzeitige Gebrauch anderer potentiell hepatotoxischer Substanzen und fortgesetzte Injektion von Drogen diese Auffälligkeiten verursachen oder begünstigen. Diese zugrunde liegenden Faktoren müssen vor der Verordnung von und während der Behandlung mit Buprenorphin berücksichtigt werden. Bei Verdacht auf ein hepatisches Ereignis ist eine weitergehende biologische und ursächliche Untersuchung erforderlich. Abhängig von den Ergebnissen kann es notwendig sein, die Einnahme des Arzneimittels vorsichtig zu beenden, um Entzugssymptome und/oder einen Rückfall in den illegalen Drogenkonsum zu verhindern. Wird die Behandlung fortgesetzt, sollte die Leberfunktion engmaschig überwacht werden.

Allergische Reaktionen

Fälle von akuter und chronischer Überempfindlichkeit gegen Buprenorphin wurden sowohl in klinischen Studien als auch in der Erfahrung nach dem Inverkehrbringen berichtet. Zu den häufigsten Anzeichen und Symptomen gehören Hautausschläge, Urtikaria und Juckreiz. Es wurde über Fälle von Bronchospasmus, Angioödem und anaphylaktischem Schock berichtet. Bei Überempfindlichkeit gegen Buprenorphin in der Anamnese ist die Einnahme von Buprenorphin kontraindiziert.

Leberfunktionsstörung

Der Einfluss einer beeinträchtigten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Buprenorphin wurde in einer Einzeldosis-Studie nach Markteinführung untersucht. Da Buprenorphin überwiegend in der Leber metabolisiert wird, wurden bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung erhöhte Plasmaspiegel von Buprenorphin festgestellt. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer durch erhöhte Buprenorphinkonzentrationen verursachte Toxizität oder Überdosierung überwacht werden. Buprenorphin PUREN sollte bei Patienten mit mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden. Buprenorphin ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Die Ausscheidung über die Niere kann verzögert sein, da 30 % der applizierten Dosis renal eliminiert werden. Die Metaboliten von Buprenorphin akkumulieren sich bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

Bei der Verabreichung an Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Serotoninsyndrom

Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin PUREN 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.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Buprenorphin PUREN bei Kindern unter 15 Jahren vor; Buprenorphin PUREN sollte deshalb bei Kindern unter 15 Jahren nicht angewendet werden.

Allgemeine Warnhinweise zur Opioidklasse

Opiode können eine orthostatische Hypotonie verursachen.

Opiode können zu einem erhöhten Liquordruck führen, der Krampfanfälle verursachen kann. Wie bei anderen Opioiden ist Vorsicht geboten bei Patienten, die Buprenorphin verwenden und Kopfverletzungen, intrakranielle Läsionen und einen erhöhten Hirndruck oder Krampfanfälle in der Anamnese haben.

Eine durch Opiode verursachte Miosis, Veränderungen des Bewusstseinszustands und Veränderungen der Schmerzwahrnehmung als Symptom einer Krankheit können die Patientenbeurteilung beeinträchtigen und die Diagnose oder den klinischen Verlauf einer Begleiterkrankung verschleiern.

Opiode sollten bei Patienten mit Myxödem, Hypothyreose oder Nebenniereninsuffizienz (z. B. Morbus Addison) mit Vorsicht angewendet werden.

Vorsicht ist geboten, wenn Opiode bei Patienten mit Hypotonie, Prostatahypertrophie oder Urethralstenose angewendet werden.

Es hat sich gezeigt, dass Opiode den Druck im Gallengang erhöhen und bei Patienten mit Dysfunktion der Gallenwege mit Vorsicht angewendet werden sollten.

Bei der Verabreichung von Opioiden an ältere oder geschwächte Patienten ist Vorsicht geboten.

Sportler müssen sich der Tatsache bewusst werden, dass es durch die Anwendung von Buprenorphin PUREN Sublingualtabletten zu positiven „Dopingtests“ kommen kann.

Die folgenden Kombinationen mit Buprenorphin werden nicht empfohlen: Analgetika der Stufe II, Ethylmorphin und Alkohol (siehe Abschnitt 4.5).

Hilfsstoffe

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Buprenorphin PUREN nicht einnehmen.

Für Buprenorphin PUREN 2 mg und 8 mg:

Gelborange S (E110) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Buprenorphin PUREN enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Sublingualtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombinationen (siehe Abschnitt 4.3)

- Methadon: Verminderung der Wirkung von Methadon durch kompetitive Blockade der Rezeptoren mit dem Risiko, ein Entzugssyndrom zu verursachen.
- Opioid-Analgetika der Stufe III: Bei Patienten, die Analgetika der Stufe III verwenden, kann es zu einer Abnahme der analgetischen Wirkung des Morphinomimetikums durch kompetitive Blockade der Rezeptoren kommen, mit dem Risiko, ein Entzugssyndrom zu verursachen.
- Naltrexon und Nalmefen: Naltrexon und Nalmefen sind Opioidantagonisten, die die pharmakologische Wirkung von Buprenorphin blockieren können. Die gleichzeitige Gabe von Naltrexon und Nalmefen während der Behandlung mit Buprenorphin ist kontraindiziert aufgrund der potenziell gefährlichen Wechselwirkung, die zu einem plötzlichen Auftreten von lang anhaltenden und intensiven Opioid-Entzugssymptomen führen kann.

Nicht empfohlene Kombinationen

- Analgetika der Stufe II (Tramadol, Kodein und Dihydrokodein): Verminderung der analgetischen Wirkung des Morphinomimetikums durch kompetitive Blockade der Rezeptoren mit dem Risiko, ein Entzugssyndrom zu verursachen.
- Ethylmorphin: Bei Patienten, die Ethylmorphin verwenden, kann es zu einer Abnahme der analgetischen Wirkung des Morphinomimetikums durch kompetitive Blockade der Rezeptoren kommen, mit dem Risiko, ein Entzugssyndrom zu verursachen.

Alkohol

Buprenorphin sollte nicht zusammen mit alkoholischen Getränken oder alkoholhaltigen Arzneimitteln eingenommen werden.

Alkohol verstärkt die sedative Wirkung von Buprenorphin (siehe Abschnitt 4.7).

Wirkung anderer Arzneimittel auf Buprenorphin

Buprenorphin wird durch CYP3A4 metabolisiert. In einer Studie zur Wechselwirkung von Buprenorphin mit Ketoconazol (einem starken CYP3A4-Hemmer) wurden erhöhte C_{max} - und AUC-Werte für Buprenorphin (ungefähr 70 % bzw. 50 %) und zu einem geringeren Grad für Norbuprenorphin gemessen. Bei kombinierter Anwendung mit starken CYP3A4- Hemmern (z. B. antimykotisch wirksame Azolderivate wie Ketoconazol oder Itraconazol, Erythromycin, Gestoden, Troleandomycin, HIV-Protease-Hemmer wie Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir und Saquinavir) kann es zu deutlich erhöhten Plasmakonzentrationen von Buprenorphin und Norbuprenorphin kommen. Diese Kombination sollte vermieden oder engmaschig kontrolliert werden, da eine Dosisreduktion erforderlich sein kann.

Die Wechselwirkung von Buprenorphin mit CYP3A4-Induktoren wurde nicht untersucht. Daher wird empfohlen, Patienten, die Buprenorphin PUREN erhalten, engmaschig zu überwachen, wenn gleichzeitig eine Behandlung mit Enzyminduktoren wie Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin oder Rifampicin erfolgt.

Wirkung von Buprenorphin auf andere Arzneimittel

In-vitro-Untersuchungen zeigten, dass Buprenorphin die Enzyme CYP2D6 und CYP3A4 hemmt. Bei therapeutischen *in-vivo*-Konzentrationen von Buprenorphin ist eine Hemmung unwahrscheinlich, kann aber nicht ausgeschlossen werden. Wenn Buprenorphin in Kombination mit Substraten von CYP2D6 oder CYP3A4 gegeben wird,

können die Plasmaspiegel dieser Arzneimittel ansteigen, und es können dosisabhängige Nebenwirkungen auftreten. Buprenorphin übt *in-vitro* keine Hemmwirkung auf das Enzym CYP2C19 aus. Die Wirkung auf andere Enzyme, die Arzneimittel metabolisieren, wurde nicht untersucht.

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin) und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel erhöht das Risiko von starker Sedierung, Atemdepression, Hypotonie, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden. Es ist auch das Drogen-Missbrauchsrisiko zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.4).

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Buprenorphin PUREN zusammen mit:

- anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln; anderen Opiatderivaten (z. B. Analgetika und Antitussiva (wie Methadon, Dextropropoxyphen, Codein, Dextromethorphan und Noscapin); bestimmten Antidepressiva, sedativen H₁-Rezeptorantagonisten, Barbituraten, Anxiolytika außer Benzodiazepinen, Neuroleptika, Clonidin und verwandten Substanzen. Die Kombination mit diesen Arzneimitteln verstärkt die dämpfende Wirkung auf das zentrale Nervensystem und kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen.
- Monoamin(o)oxidase-Hemmer (MAO-Hemmer): Ausgehend von der Erfahrung mit Morphin ist eine Wirkungssteigerung von Opiaten möglich.
- 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).
- Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin und Anticholinergika oder Arzneimitteln mit anticholinergischer Wirkung (z. B. trizyklische Antidepressiva, Antihistaminika, Antipsychotika, Muskelrelaxantien, Antiparkinson-Arzneimitteln) kann zu verstärkten anticholinergen Nebenwirkungen führen.

Bisher wurde keine erkennbare Wechselwirkung mit Kokain beschrieben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Daten und des mütterlichen/fötalen Nutzens kann Buprenorphin während der Schwangerschaft eingesetzt werden. Allerdings können tägliche Dosisanpassungen erforderlich sein, um die Wirksamkeit der Behandlung aufrechtzuerhalten. Die chronische Einnahme von Buprenorphin durch die Mutter am Ende der Schwangerschaft kann bei jeder Dosierung zu einem Entzugssyndrom (hoher Schrei, schlechte Fütterung, abnormaler Schlaf, Reizbarkeit, Tremor, Hypertonie, Myoklonus oder Krämpfe) beim Neugeborenen führen. Dieses Syndrom kann sich einige Stunden bis wenige Tage nach der Geburt verzögern. Es wurden auch Fälle von Atemstörungen bei Neugeborenen berichtet. Wenn die Mutter bis zum Ende der

Schwangerschaft behandelt wird, sollte daher in den ersten postnatalen Tagen eine Überwachung des Neugeborenen in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Sehr geringe Mengen von Buprenorphin und seinem Metaboliten gelangen in die Muttermilch. Diese Mengen reichen nicht aus, um ein Entzugssyndrom zu verhindern, das bei gestillten Säuglingen verzögert auftreten kann. Nach Beurteilung der individuellen Risikofaktoren kann das Stillen bei buprenorphinbehandelten Patientinnen in Erwägung gezogen werden.

Fertilität

In einer Studie zu pharmakologischen Dosen an Mäusen wurden bei behandelten Tieren eine Atrophie und eine tubuläre Mineralisierung der Hoden nachgewiesen. In Studien an Ratten wurden keine nachteiligen Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit beobachtet; allerdings wurden Schwierigkeiten bei der Geburt festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Im Allgemeinen hat Buprenorphin nur einen kleinen bis moderaten Einfluss auf die Fähigkeit sich im Straßenverkehr sicher zu bewegen, Maschinen zu bedienen oder andere gefährliche Aktivitäten durchzuführen. Buprenorphin kann zu Benommenheit, Schwindel oder eingeschränktem Denkvermögen führen, besonders wenn es zusammen mit Alkohol oder anderen zentral hemmend wirkenden Substanzen angewendet wird. Entsprechend ist bei Durchführung der oben genannten Aktivitäten Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten therapiebedingten Nebenwirkungen, die im Rahmen zulassungsrelevanter klinischer Studien beschrieben wurden, waren Symptome, die im Allgemeinen mit Entzugssymptomen assoziiert sind (d. h. Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Hyperhidrosis).

Liste der Nebenwirkung in Tabellenform

Tabelle 1 fasst die Nebenwirkungen zusammen, die mit einer höheren Inzidenz bei Patienten berichtet wurden, die im Rahmen einer zulassungsrelevanten klinischen Studie mit Buprenorphin (n=103) im Vergleich zu Placebo (n=107) behandelt wurden.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Sehr selten ($< 1/10.000$), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

In Tabelle 1 sind auch die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen erfasst, die von der globalen MAH-Sicherheitsdatenbank gemeldet und bei allen anderen klinischen Erfahrungen und der Überwachung nach dem Inverkehrbringen ermittelt wurden. Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt, wenn eine unerwünschte Arzneimittelwirkung durch die zulassungsrelevante klinische Studie nicht identifiziert wurde.

Tabelle 1

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig:	Infektion
	Häufig:	Pharyngitis
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt:	Überempfindlichkeitsreaktionen ³
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig:	Schlaflosigkeit
	Häufig:	Agitiertheit, Angstgefühl, Nervosität
	Selten:	Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig:	Kopfschmerzen
	Häufig:	Migräne, Parästhesie, Somnolenz, Synkope, Vertigo, Hyperkinesie
Gefäßerkrankungen	Häufig:	orthostatischer Blutdruckabfall
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig:	Dyspnoe
	Selten:	Atemdepression ¹
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig:	Übelkeit, Bauchschmerzen
	Häufig:	Verstopfung, Erbrechen
	Nicht bekannt:	Karies
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt:	Transaminasenerhöhung, Hepatitis, Gelbsucht ⁴
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig:	Hyperhidrosis
Skelettmuskulatur-,	Häufig:	Muskelspasmen

Bindegewebserkrankungen		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig:	Dysmenorrhoe, Leukorrhoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig:	Arzneimittelentzugssyndrom
	Häufig:	Asthenie
	Nicht bekannt	Entzugserscheinungen bei Neugeborenen ²

Beschreibung bestimmter Nebenwirkungen

Im Folgenden ist eine Zusammenfassung der Berichte über Nebenwirkungen nach dem Inverkehrbringen aufgeführt, die als schwerwiegend oder anderweitig bemerkenswert angesehen werden:

¹ Atemdepression ist aufgetreten. Es wurde über Todesfälle aufgrund von Atemdepression berichtet, insbesondere wenn Buprenorphin in Kombination mit Benzodiazepinen verwendet wurde (siehe Abschnitt 4.5), oder wenn Buprenorphin nicht entsprechend den Verschreibungsinformationen eingesetzt wurde. Es wurde auch über Todesfälle in Verbindung mit der gleichzeitigen Verabreichung von Buprenorphin und anderen ZNS-Depressiva wie Alkohol oder anderen Opioiden berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

² Das neonatale Entzugssyndrom wurde bei Neugeborenen von Frauen berichtet, die während der Schwangerschaft Buprenorphin erhalten haben. Das Syndrom kann milder und langwieriger sein als das von kurz wirkenden vollwertigen μ -Opioid-Agonisten. Die Art des Syndroms kann je nach der Drogenkonsum-Geschichte der Mutter variieren (siehe Abschnitt 4.6).

³ Zu den häufigsten Anzeichen und Symptomen einer Überempfindlichkeit gehören Hautausschläge, Urtikaria und Juckreiz. Es wurden Fälle von Bronchospasmus, Atemdepression, Angioödem und anaphylaktischem Schock berichtet.

⁴ Hepatische Transaminasen nehmen zu und Hepatitis mit Gelbsucht, die im Allgemeinen günstig verlaufen sind, sind aufgetreten (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittelabhängigkeit

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und

4.9 Überdosierung

Buprenorphin scheint aufgrund seiner teilweise opioid-agonistischen Eigenschaften einen theoretisch großen Sicherheitsspielraum zu haben.

Symptome

Atemdepression als Folge einer Depression des Zentralnervensystems ist das primäre Symptom, das im Falle einer Überdosierung ein Eingreifen erfordert, da es zu Atemstillstand und Tod führen kann (siehe Abschnitt 4.4). Anzeichen einer Überdosierung können auch Sedierung, Miosis, Hypotonie, Übelkeit und Erbrechen sein.

Behandlung

Bei einer versehentlichen Überdosierung müssen allgemeine unterstützende Maßnahmen, einschließlich einer engmaschigen Untersuchung des respiratorischen und kardialen Zustands des Patienten, eingeleitet werden.

Eine symptomatische Behandlung der Atemdepression und intensivmedizinische Standardmaßnahmen sind einzuleiten. Offene Atemwege und ggf. eine unterstützende oder kontrollierte Beatmung müssen sichergestellt werden. Der Patient sollte in eine Einrichtung gebracht werden, die mit einer kompletten Ausstattung zur Wiederbelebung ausgerüstet ist. Bei Erbrechen ist darauf zu achten, dass es nicht zu einer Aspiration des Erbrochenen kommt.

Die Anwendung eines injizierbaren Opiat-Antagonisten (z. B. Naloxon) wird empfohlen, trotz des möglicherweise mäßigen Effekts zur Behebung der Atemdepression. Buprenorphin ist stark an die Morphinrezeptoren gebunden.

Wird Naloxon verwendet, ist bei der Festlegung der Behandlungsdauer und der medizinischen Überwachung, die zur Behebung der Auswirkungen einer Überdosis erforderlich sind, die lange Wirkdauer von Buprenorphin zu berücksichtigen. Naloxon kann schneller als Buprenorphin ausgeschieden werden, was zu einem erneuten Auftreten der zuvor kontrollierten Symptome der Buprenorphin-Überdosis führen kann, weshalb eine Dauerinfusion erforderlich sein kann. Wenn keine Infusion möglich ist, kann eine wiederholte Naloxon-Verabreichung erforderlich sein.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Buprenorphin PUREN 0,4 mg Sublingualtabletten

Pharmakotherapeutische Gruppe: Oripavin-Derivate, ATC-Code: N02AE01

Buprenorphin PUREN 2 und 8 mg Sublingualtabletten

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung der Opiatabhängigkeit
ATC-Code: N07BC01

Wirkungsmechanismus

Buprenorphin ist ein partieller Opiat-Agonist/Antagonist, der eine Verbindung mit den μ - und κ -Rezeptoren des Gehirns eingeht. Die Wirksamkeit in der Opiat-Erhaltungstherapie beruht auf der langsam reversiblen Bindung an die μ -Rezeptoren, die über einen längeren Zeitraum das Bedürfnis des abhängigen Patienten nach Drogen reduzieren kann.

In klinischen pharmakologischen Studien mit opiatabhängigen Patienten zeigte Buprenorphin einen Ceiling-Effekt.

Aufgrund der partiell agonistischen/antagonistischen Wirkung hat Buprenorphin einen breiten therapeutischen Index, wodurch der dämpfende Effekt insbesondere auf die Herz- und Atemfunktion begrenzt ist. Die Sicherheitsmargen können verringert werden, wenn sie mit Benzodiazepinen kombiniert werden oder wenn Buprenorphin missbräuchlich verwendet wird.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung unterliegt Buprenorphin einem ausgeprägten First-Pass-Metabolismus, wobei es zu einer N-Dealkylierung und einer Glukuronidierung im Dünndarm und der Leber kommt. Eine orale Anwendung ist für dieses Arzneimittel daher ungeeignet.

Bei sublingualer Einnahme ist die absolute Bioverfügbarkeit von Buprenorphin-Tabletten nicht gut bekannt, wird aber auf 15 bis 30 % geschätzt. Die Spitzenkonzentration im Plasma wird 90 Minuten nach der sublingualen Anwendung erreicht. Das Verhältnis von Dosis zu Konzentration ist linear über den Bereich von 2 bis 16 mg.

Verteilung

Auf die Resorption von Buprenorphin folgt eine rasche Verteilungsphase, die Halbwertszeit beträgt 2 bis 5 Stunden.

Biotransformation

Buprenorphin wird durch 14-N-Dealkylierung und Glukuronidierung des Stammoleküls sowie des dealkylierten Metaboliten verstoffwechselt. Klinische Daten belegen, dass CYP3A4 für die N-Dealkylierung von Buprenorphin verantwortlich ist. N-Dealkylbuprenorphin ist ein μ -Agonist mit schwacher intrinsischer Aktivität.

Elimination

Die Elimination von Buprenorphin verläuft bi- oder tri-exponentiell mit einer mittleren Halbwertszeit von 32 Stunden. Dies beruht zum Teil auf der Rückresorption von Buprenorphin nach intestinaler Hydrolyse des konjugierten Derivats und zum Teil auf dem ausgeprägten lipophilen Charakter des Moleküls.

Buprenorphin wird nach biliärer Exkretion der glukuronidierten Metabolite hauptsächlich über die Fäzes ausgeschieden (zu 70 %). Der Rest (30 %) wird über den Urin ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen

Die Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Buprenorphin und Naloxon wurden in einer Einzeldosis-Postmarketing-Studie untersucht.

In Tabelle 2 sind die Ergebnisse einer klinischen Studie zusammengefasst, in welcher die Exposition von Buprenorphin nach Einzeldosisverabreichung einer Buprenorphin/Naloxon 2,0/0,5 mg Sublingualtablette an gesunden Probanden sowie an Patienten mit Leberfunktionsstörungen unterschiedlichen Schweregrads untersucht wurde.

Tabelle 2 Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung auf die pharmakokinetischen Parameter von Buprenorphin nach Verabreichung von Buprenorphin/Naloxon (im Unterschied zu gesunden Probanden)			
PK Parameter	Leichte Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Stadium A) (n = 9)	Mittelschwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Stadium B) (n = 8)	Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Stadium C) (n = 7)
Buprenorphin			
C _{max}	1,2-fache Erhöhung	1,1-fache Erhöhung	1,7-fache Erhöhung
AUC _{last}	ähnlich der Kontrolle	1,6-fache Erhöhung	2,8-fache Erhöhung

Insgesamt erhöhte sich der Buprenorphin Plasmaspiegel ungefähr um das 3-fache bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nach Verabreichung einer Einzeldosis von 2 mg.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur chronischen Toxizität, die an vier Tierarten (Nager und Nichtnager) über vier verschiedene Verabreichungswege untersucht wurde, zeigten kein klinisch relevantes Ereignis. In einer einjährigen oralen Studie an Hunden wurde eine hepatitische Toxizität bei sehr hoher Dosis (75 mg/kg) beobachtet.

Teratologische Studien an Ratten und Kaninchen lassen den Schluss zu, dass Buprenorphin weder embryotoxisch noch teratogen ist. Bei Ratten wurden keine unerwünschten Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit berichtet, jedoch wurde bei dieser Spezies eine hohe peri- und postnatale Mortalität durch IM und orale Verabreichung aufgrund schwieriger Geburt und Beeinträchtigung der mütterlichen Laktation beobachtet.

In einer Standardreihe von Tests wurde kein Nachweis eines genotoxischen Potenzials erbracht.

Kanzerogenitätsstudien an Mäusen und Ratten zeigen, dass es zwischen Kontroll- und mit Buprenorphin behandelten Tieren keinen Unterschied in der Inzidenz verschiedener Tumorarten gibt. In einer Studie, die mit pharmakologischen Dosen an Mäusen durchgeführt wurde, konnte jedoch bei den behandelten Tieren eine Atrophie und eine tubuläre Mineralisierung der Hoden nachgewiesen werden.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Natriumcitrat (Ph.Eur.)
Povidon K30
Citronensäure
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Lactose-Monohydrat

Für Buprenorphin PUREN 2 und 8 mg Sublingualtabletten zusätzlich:

Gelborange S (E110)
Crospovidon
Mannitol (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blisterpackungen (Al/Al): 2 Jahre
Blisterpackungen (Al/PVC/PVDC Perlux Tristar Ultra): 1 Jahr
Tablettenbehälter: 2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blisterpackungen: Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Tablettenbehälter:

[Für Buprenorphin PUREN 0,4 mg Sublingualtabletten verpackt in Duma Behältnissen (HDPE)] Nicht über 25 °C lagern. Im Originalbehältnis aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

[Für Buprenorphin PUREN 2 mg Sublingualtabletten und Buprenorphin PUREN 8 mg Sublingualtabletten verpackt in Duma Behältnissen (HDPE)] Nicht über 30 °C lagern. Im Originalbehältnis aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tablettenbehälter (HDPE) mit einem Plastikverschluss (LDPE) und Trocknungsmittel.
Blisterpackungen (Al/Al oder Al/PVC/PVDC Perlux Tristar Ultra).
Kindersichere Blisterpackungen (Al/Al).

Packungsgrößen:

Blisterpackungen (Al/Al oder Al/PVC/PVDC Perlalux Tristar Ultra) und HDPE Packung:

1, 7, 20, 24, 28, 48, 49 und 50 Sublingualtabletten.

Kindersichere Blisterpackungen (Al/Al):

1, 7, 20, 24, 28, 48 und 50 Sublingualtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht mehr benötigte Arzneimittel dürfen nicht über das Abwasser oder das örtliche Abwassersystem entsorgt werden. Patienten sollten aufgefordert werden, sie an eine Apotheke zurückzugeben oder sich bei ihrem Apotheker zu erkundigen, wie diese entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen sind. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

Hinweise für die Handhabung der kindersicheren Blister:

1. Drücken Sie die Tablette nicht direkt aus dem Blister.
2. Trennen Sie eine Blister-Zelle entlang den Perforationen aus dem Streifen heraus.
3. Ziehen Sie die obere Schutzfolie vorsichtig an der mit einem Pfeil gekennzeichneten Stelle ab.
4. Drücken Sie nun die Tablette durch die verbleibende Folie.
5. Legen Sie die Tablette unter Ihre Zunge.

7. Inhaber der Zulassungen

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089-558909 - 0
Telefax: 089-558909 - 240

8. Zulassungsnummern

Buprenorphin PUREN 0,4 mg Sublingualtabletten
85618.00.00

Buprenorphin PUREN 2 mg Sublingualtabletten
82774.00.00

Buprenorphin PUREN 8 mg Sublingualtabletten
82775.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassungen/Verlängerung der Zulassungen

Datum der Erteilung der Zulassungen: 26.08.2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 06.11.2018

10. Stand der Information

03.2025

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel