

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bupensanduo 2 mg/0,5 mg Sublingualtabletten  
Bupensanduo 4 mg/1 mg Sublingualtabletten  
Bupensanduo 8 mg/2 mg Sublingualtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

#### *Bupensanduo 2 mg/0,5 mg Sublingualtabletten*

Jede Sublingualtablette enthält 2 mg Buprenorphin (als Hydrochlorid) und 0,5 mg Naloxon (als Hydrochlorid-Dihydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Sublingualtablette enthält 39,90 mg Lactose (als Monohydrat).

#### *Bupensanduo 4 mg/1 mg Sublingualtabletten*

Jede Sublingualtablette enthält 4 mg Buprenorphin (als Hydrochlorid) und 1 mg Naloxon (als Hydrochlorid-Dihydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Sublingualtablette enthält 79,80 mg Lactose (als Monohydrat).

#### *Bupensanduo 8 mg/2 mg Sublingualtabletten*

Jede Sublingualtablette enthält 8 mg Buprenorphin (als Hydrochlorid) und 2 mg Naloxon (als Hydrochlorid-Dihydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Sublingualtablette enthält 159,60 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Sublingualtablette

#### *Bupensanduo 2 mg/0,5 mg Sublingualtabletten*

Weiß bis cremefarbene, runde und bikonvexe Tabletten, mit einer Bruchkerbe auf einer Seite und einem Durchmesser von ca. 6,5 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

#### *Bupensanduo 4 mg/1 mg Sublingualtabletten*

Weiß bis cremefarbene, runde und bikonvexe Tabletten, mit einer Bruchkerbe auf einer Seite und einem Durchmesser von ca. 8,5 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

#### *Bupensanduo 8 mg/2 mg Sublingualtabletten*

Weiß bis cremefarbene, runde und bikonvexe Tabletten, mit einer Bruchkerbe auf einer Seite und einem Durchmesser von ca. 11,5 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Substitutionstherapie bei Opioidabhängigkeit im Rahmen medizinischer, sozialer und psychotherapeutischer Maßnahmen. Mit dem Naloxon-Bestandteil soll ein intravenöser Missbrauch verhindert werden. Die Substitutionstherapie ist zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen über 15 Jahren bestimmt, die einer Suchtbehandlung zugestimmt haben.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss unter der Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von Opiatabhängigkeit/-sucht erfolgen.

#### *Besondere Vorsichtsmaßnahmen vor Einleitung der Therapie*

Vor der Einleitung der Therapie sollten die Art der Opioidabhängigkeit (d. h. lang- oder kurzwirksames Opioid), der Zeitraum seit der letzten Opioidanwendung und der Grad der Opioidabhängigkeit berücksichtigt werden. Zur Verhinderung eines beschleunigten Entzugs sollte eine Einleitung mit Buprenorphin/Naloxon oder Buprenorphin erst dann erfolgen, wenn objektive und eindeutige Anzeichen eines Entzugs vorliegen (z. B. kann eine Punktzahl, die eine leichte bis mäßige Entzugssymptomatik auf der validierten Clinical Opioid Withdrawal Scale (COWS) anzeigt, als Richtwert verwendet werden).

- o Bei heroinabhängigen oder von kurzwirksamen Opioiden abhängigen Patienten sollte die erste Dosis Buprenorphin/Naloxon bei den ersten Anzeichen von Entzug, frühestens jedoch 6 Stunden nach der letzten Opioidanwendung angewendet werden.
- o Bei Patienten unter Methadon muss die Methadon-Dosis vor Beginn der Buprenorphin/Naloxon-Therapie auf maximal 30 mg/Tag reduziert werden. Bei Einleitung einer Buprenorphin/Naloxon-Therapie ist die lange Halbwertszeit von Methadon zu berücksichtigen. Die erste Dosis Buprenorphin/Naloxon sollte erst beim Auftreten von Entzugserscheinungen, frühestens jedoch 24 Stunden nachdem der Patient zuletzt Methadon eingenommen hat, angewendet werden. Buprenorphin kann bei methadonabhängigen Patienten das Auftreten von Entzugssymptomen beschleunigen.

#### Dosierung

##### *Initialtherapie (Einleitung)*

Die empfohlene Initialdosis bei Erwachsenen und Jugendlichen über 15 Jahren beträgt ein bis zwei Sublingualtabletten Buprenorphin/Naloxon 2 mg/0,5 mg. In Abhängigkeit vom individuellen Bedarf des Patienten können am ersten Tag ein bis zwei weitere Sublingualtabletten Buprenorphin/Naloxon 2 mg/0,5 mg angewendet werden.

Zu Beginn der Therapie wird eine tägliche Überwachung der Dosierung empfohlen, um sicherzustellen, dass die Tablette korrekt unter die Zunge gelegt wird und die Therapieantwort des Patienten beobachten zu können, auf deren Grundlage eine effektive Dosistitration entsprechend der klinischen Wirkung erfolgt.

##### *Dosisanpassung und Erhaltungstherapie*

Nach Einleitung der Behandlung am ersten Tag sollte der Patient im Laufe der folgenden Tage entsprechend der individuell erzielten klinischen Wirkung durch schrittweise Dosisanpassung auf eine Erhaltungsdosis eingestellt werden. Die Dosistitration erfolgt in Schritten von 2-8 mg Buprenorphin auf der Grundlage der Neubewertung des klinischen und psychologischen Status des Patienten und darf eine maximale tägliche Einzeldosis von 24 mg Buprenorphin nicht überschreiten.

### *Seltenere als einmal tägliche Gabe*

Nach Erreichen einer zufrieden stellenden Stabilisierung kann die Dosierungshäufigkeit auf ein 2-Tagesintervall herabgesetzt werden, wobei der Patient die doppelte individuell titrierte Tagesdosis erhält. Beispiel: Ein Patient, der auf eine Tagesdosis von 8 mg Buprenorphin stabil eingestellt ist, kann demnach an jedem zweiten Tag 16 mg Buprenorphin erhalten. An den dazwischen liegenden Tagen erfolgen keine Dosisgaben. In bestimmten Fällen kann die Häufigkeit der Anwendung nach Erreichen einer zufriedenstellenden Stabilisierung auf eine 3-mal wöchentliche Gabe reduziert werden (z. B. montags, mittwochs und freitags). Die Montags- und die Mittwochs-dosis sollten jeweils doppelt so hoch sein wie die individuell titrierte Tagesdosis. Die Freitagsdosis sollte das Dreifache der individuell titrierten Tagesdosis betragen. An den übrigen Tagen erfolgen keine Dosisgaben. Die an einem Tag gegebene Dosis sollte jedoch 24 mg Buprenorphin nicht übersteigen. Für Patienten, die eine titrierte Tagesdosis von  $> 8$  mg Buprenorphin/Tag benötigen, ist dieses Behandlungsschema möglicherweise nicht geeignet.

### *Medizinischer Entzug*

Nach Erreichen einer zufrieden stellenden Stabilisierung und bei Einverständnis des Patienten kann die Dosis allmählich auf eine niedrigere Erhaltungsdosis reduziert werden. In bestimmten günstigen Fällen kann die Therapie beendet werden. Die zur Verfügung stehenden Dosisstärken von 2 mg/0,5 mg und 8 mg/2 mg ermöglichen ein schrittweises Heruntertitrieren der Dosis. Bei Patienten, die eine niedrigere Buprenorphin-Dosis benötigen, kann Buprenorphin 0,4 mg angewandt werden. Nach der gezielten Ausleitung sind die Patienten zu überwachen, da die Möglichkeit eines Rückfalls besteht.

### *Wechsel zwischen Buprenorphin und Buprenorphin/Naloxon*

Bei sublingualer Anwendung haben Buprenorphin/Naloxon und Buprenorphin ähnliche klinische Wirkungen und sind austauschbar. Vor dem Wechsel zwischen Buprenorphin/Naloxon und Buprenorphin sollten sich der verordnende Arzt und der Patient über den Wechsel abstimmen und der Patient sollte überwacht werden, falls eine Dosisanpassung notwendig wird.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Buprenorphin/Naloxon bei Patienten über 65 Jahren vor. Es können keine speziellen Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

#### *Leberfunktionsstörung*

Beide Wirkstoffe von Buprenorphin/Naloxon werden intensiv in der Leber metabolisiert; bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung wurde ein erhöhter Plasmaspiegel beider Wirkstoffe festgestellt. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Opioid-Entzugserscheinungen und einer durch erhöhte Buprenorphin- und/oder Naloxonkonzentration verursachten Toxizität oder Überdosierung überwacht werden.

Da die Pharmakokinetik von Buprenorphin/Naloxon bei Patienten mit Leberfunktionsstörung verändert sein kann, werden bei Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörung niedrigere Initialdosen und eine vorsichtige Dosistitration empfohlen.

Buprenorphin/Naloxon ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

#### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Änderung der Buprenorphin/Naloxon-Dosis erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance  $< 30$  ml/min) ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Buprenorphin/Naloxon bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Der Arzt muss den Patienten darüber informieren, dass die sublinguale Anwendung die einzige wirksame und sichere Art der Anwendung dieses Arzneimittels darstellt (siehe Abschnitt 4.4). Die Tablette muss bis zur vollständigen Auflösung unter der Zunge gehalten werden. Die Patienten dürfen nicht schlucken und keine Speisen oder Getränke zu sich nehmen, bis sich die Tablette vollständig aufgelöst hat.

Die Dosis wird aus mehreren Bupensanduo Tabletten unterschiedlicher Stärken zusammengestellt, die gleichzeitig oder auf zwei Portionen aufgeteilt eingenommen werden können. Dabei ist die zweite Portion anzuwenden, sobald sich die erste Portion aufgelöst hat.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwere respiratorische Insuffizienz.

Schwere Leberfunktionsstörung.

Akuter Alkoholismus oder *Delirium tremens*.

Gleichzeitige Anwendung von Opioid-Antagonisten (Naltrexon, Nalmefen) zur Behandlung von Alkohol- oder Opioidabhängigkeit.

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

##### 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 Anwendung 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.

Eine suboptimale Behandlung mit Buprenorphin/Naloxon kann einen Arzneimittelmisbrauch durch den Patienten zur Folge haben, was zu Überdosierung oder Behandlungsabbruch führen kann. Ein Patient, der eine zu niedrige Dosis Buprenorphin/Naloxon erhält, könnte auf unkontrollierte Entzugssymptome 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.

Durch die Kombination von Buprenorphin mit Naloxon in Bupensanduo sollen nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch und Missbrauch von Buprenorphin vermieden werden. Da der Naloxon-Bestandteil in Bupensanduo das Auftreten von Entzugssymptomen bei von Heroin, Methadon oder sonstigen Opioid-Agonisten abhängigen Personen beschleunigen kann, ist die Wahrscheinlichkeit, dass Bupensanduo missbräuchlich intravenös oder intranasal appliziert wird, voraussichtlich geringer als bei der alleinigen Gabe von Buprenorphin.

### Risiken einer gleichzeitigen Anwendung sedierender Arzneimittel wie Benzodiazepine oder verwandter Arzneimittel:

Die gleichzeitige Anwendung von Bupensanduo und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verordnung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verordnung von Bupensanduo 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. Es wird diesbezüglich unbedingt empfohlen, die Patienten und die betreuenden Personen darauf anzuweisen, auf derartige Symptome zu achten (siehe Abschnitt 4.5).

Das Risiko für eine Atemdepression besteht auch, wenn Buprenorphin nicht gemäß der Produktinformation angewendet wird. Todesfälle wurden auch in Zusammenhang mit der gleichzeitigen Anwendung von Buprenorphin und anderen zentral dämpfenden Mitteln, z. B. Alkohol und anderen Opioiden, berichtet. Bei Anwendung von Buprenorphin bei nicht opioidabhängigen Personen, die keine Toleranz gegenüber den Wirkungen von Opioiden haben, kann eine möglicherweise tödliche Atemdepression auftreten.

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 potenziell resultierender Atemnot)) mit Vorsicht eingesetzt werden.

Buprenorphin/Naloxon kann bei Kindern und nicht abhängigen Personen bei versehentlicher oder absichtlicher Einnahme zu einer schweren, möglicherweise tödlichen Atemdepression führen. Patienten müssen ermahnt werden, die Blisterpackung an einem sicheren Ort aufzubewahren, die Blisterpackung nie im Voraus zu öffnen, die Blisterpackung für Kinder und andere Haushaltsmitglieder unerreichbar aufzubewahren und dieses Arzneimittel nie vor Kindern einzunehmen. Bei versehentlicher Einnahme oder Verdacht auf Einnahme ist umgehend ein Notdienst zu verständigen.

### Schlafbezogene Atmungsstörungen

Opiode können schlafbezogene Atmungsstörungen verursachen, darunter zentrale Schlafapnoe (ZSA) und schlafbezogene Hypoxämie. Die Anwendung von Opioiden erhöht das Risiko einer ZSA in Abhängigkeit von der Dosierung. Bei Patienten mit ZSA ist eine Reduzierung der Opioid-Gesamtdosis in Betracht zu ziehen.

### ZNS-dämpfende Wirkung

Buprenorphin/Naloxon kann Benommenheit hervorrufen, insbesondere wenn es zusammen mit Alkohol oder zentral dämpfenden Mitteln (z. B. Tranquilizern, Sedativa oder Hypnotika) eingenommen wird (siehe Abschnitt 4.5).

### Serotoninsyndrom

Die gleichzeitige Anwendung von Bupensanduo 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 Dosisverringernug oder das Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

#### Abhängigkeit

Buprenorphin wirkt am  $\mu$  (my)-Opioidrezeptor partiell agonistisch. Eine Dauertherapie führt zur Abhängigkeit vom Opioidtyp. Tierexperimentelle Studien und die klinische Erfahrung haben gezeigt, dass Buprenorphin zur Abhängigkeit führen kann, wobei diese Abhängigkeit jedoch nicht so stark ausgeprägt ist wie bei einem vollen Agonisten, z. B. Morphin.

Ein plötzliches Absetzen des Arzneimittels wird nicht empfohlen, da dies zu einem Entzugssyndrom führen kann, das möglicherweise auch verzögert eintritt.

#### Hepatitis und hepatische Ereignisse

In klinischen Studien und Nebenwirkungsberichten nach Markteinführung wurden bei Opioidabhängigen Fälle von akuter Leberschädigung beschrieben. Das Spektrum der abnormen Veränderungen reicht von passageren asymptomatischen Erhöhungen der Lebertransaminasen bis hin zu Berichten von Leberversagen, Lebernekrose, hepatorenalem Syndrom, hepatischer Enzephalopathie und Tod. In vielen Fällen könnten vorbestehende mitochondriale Störungen (genetische Erkrankung, Abweichungen der Leberenzymwerte, Infektionen mit dem Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Virus, Alkoholmissbrauch, Anorexie, die gleichzeitige Anwendung von anderen potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln) oder ein fortbestehender intravenöser Drogenmissbrauch ursächlich sein oder dazu beitragen. Vor der Verordnung von Buprenorphin/Naloxon und während der Therapie müssen diese zugrunde liegenden Faktoren berücksichtigt werden.

Bei Verdacht auf ein hepatisches Ereignis ist eine weitergehende biologische und ätiologische Evaluierung erforderlich. Ausgehend von den Befunden kann das Arzneimittel vorsichtig abgesetzt werden, um Entzugssymptome und einen erneuten illegalen Drogenabusus zu verhindern. Bei Fortführung der Therapie ist die Leberfunktion engmaschig zu überwachen.

#### Beschleunigt einsetzendes Opioidentzugssyndrom

Zu Beginn der Behandlung mit Buprenorphin/Naloxon muss sich der Arzt über das partiell agonistische Wirkungsprofil von Buprenorphin im Klaren sein. Buprenorphin kann bei opioidabhängigen Patienten zum beschleunigten Eintreten von Entzugssymptomen führen, insbesondere wenn es dem Patienten früher als 6 Stunden nach der letzten Anwendung von Heroin oder eines anderen kurzwirksamen Opioids oder früher als 24 Stunden nach der letzten Methadon-Dosis verabreicht wird. Patienten sollten in der Umstellungsphase von Buprenorphin oder Methadon auf Buprenorphin/Naloxon genau beobachtet werden, da von Entzugssymptomen berichtet wurde. Zur Verhinderung eines beschleunigten Entzugs sollte die Einleitung der Behandlung mit Buprenorphin/Naloxon erfolgen, wenn objektive Anzeichen von Entzug vorliegen (siehe Abschnitt 4.2).

Entzugssymptome können auch mit einer suboptimalen Dosierung assoziiert sein.

#### Leberfunktionsstörung

Der Einfluss einer beeinträchtigten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Buprenorphin und Naloxon wurde in einer Anwendungsbeobachtung untersucht. Da Buprenorphin und Naloxon überwiegend in der Leber metabolisiert werden, wurden bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung nach einer Einzeldosisgabe erhöhte Plasmaspiegel von Buprenorphin und Naloxon festgestellt. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Opioid-Entzugserscheinungen und einer durch erhöhte Buprenorphin- und/oder Naloxonkonzentration verursachten Toxizität oder Überdosierung überwacht werden.

Vor Einleitung der Therapie sollten die Leberfunktionswerte und der Virushepatitis-Status bestimmt werden. 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. Eine regelmäßige Kontrolle der Leberfunktion wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Bupensanduo Sublingualtabletten sollten bei Patienten mit mittelschwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Buprenorphin/Naloxon sind bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### 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 Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

#### Anwendung bei Jugendlichen (15-<18 Jahre)

Aufgrund mangelnder Daten für Jugendliche (Alter 15-<18 Jahre) sollten Patienten dieser Altersgruppe während der Therapie engmaschiger überwacht werden.

#### CYP3A-Hemmer

Arzneimittel, die das Enzym CYP3A4 hemmen, können zu erhöhten Buprenorphin-Konzentrationen führen. Daher kann eine Reduzierung der Buprenorphin/Naloxon-Dosis erforderlich sein. Bei Patienten, die bereits mit CYP3A4-Hemmern behandelt werden, sollte die Dosistitration von Buprenorphin/Naloxon vorsichtig erfolgen, da bei diesen Patienten eine geringere Dosis ausreichend sein kann (siehe Abschnitt 4.5).

#### Allgemeine Warnhinweise für die Anwendung von Opioiden

Opioide können bei ambulant behandelten Patienten eine orthostatische Hypotonie verursachen.

Opioide können zu einem erhöhten Liquordruck führen, der Krampfanfälle verursachen kann, so dass Opioide bei Patienten mit Kopfverletzungen, intrakraniellen Läsionen, anderen Zuständen mit möglicher Erhöhung des Liquordrucks oder Krampfanfällen in der Krankengeschichte mit Vorsicht anzuwenden sind.

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

Eine durch Opioide 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.

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

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

Bei der Anwendung von Opioiden bei älteren oder geschwächten Patienten ist Vorsicht geboten.

Die gleichzeitige Einnahme von Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) kann, ausgehend von der Erfahrung mit Morphin, zu einer Verstärkung der Wirkung von Opioiden führen (siehe Abschnitt 4.5).

Bupensanduo enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

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

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

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

Bupensanduo sollte nicht zusammen angewendet werden mit:

- alkoholischen Getränken oder alkoholhaltigen Arzneimitteln, da Alkohol die sedierende Wirkung von Buprenorphin verstärkt (siehe Abschnitt 4.7).

Es ist Vorsicht geboten bei der Anwendung von Bupensanduo zusammen mit:

- Sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:  
Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln erhöht aufgrund der additiven ZNS-dämpfenden Wirkung das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).  
Die Patienten sind zu warnen, dass es extrem gefährlich ist, nicht verordnete Benzodiazepine gleichzeitig mit diesem Arzneimittel einzunehmen. Die Patienten sind außerdem darauf hinzuweisen, dass Benzodiazepine zusammen mit diesem Arzneimittel nur auf Anweisung ihres Arztes eingenommen werden dürfen (siehe Abschnitt 4.4).
- anderen zentral dämpfenden Mitteln, anderen Opioidderivaten (z. B. Methadon, Analgetika und Antitussiva), bestimmten Antidepressiva, sedativen H1-Rezeptorantagonisten, Barbituraten, anderen Anxiolytika als Benzodiazepinen, Neuroleptika, Clonidin und verwandten Substanzen: Diese Kombinationen verstärken die dämpfende Wirkung auf das zentrale Nervensystem. Aufgrund der herabgesetzten Aufmerksamkeit kann es gefährlich sein, Fahrzeuge zu führen und Maschinen zu bedienen.
- Zudem kann es schwierig sein, eine ausreichende Analgesie zu erreichen, wenn Patienten, die Buprenorphin/Naloxon erhalten, ein Opioid-Vollagonist verabreicht wird. Daher besteht die Möglichkeit der Überdosierung mit einem Vollagonisten, insbesondere wenn versucht wird, die partiell agonistische Wirkung von Buprenorphin zu überwinden oder wenn die Buprenorphin-Plasmaspiegel sinken.
- Naltrexon und Nalmefen sind Opioid-Antagonisten, die die pharmakologischen Wirkungen von Buprenorphin blockieren können. Von einer gleichzeitigen Anwendung während einer Behandlung mit Buprenorphin/Naloxon ist wegen der potenziell gefährlichen Wechselwirkung, die ein plötzliches Auftreten von anhaltenden und starken Symptomen eines Opioidentzugs auslösen kann, unbedingt abzuweichen (siehe Abschnitt 4.3).
- CYP3A4-Hemmern: In einer Studie zur Wechselwirkung von Buprenorphin mit Ketoconazol (einem starken CYP3A4-Hemmer) wurden erhöhte  $C_{max}$ - und AUC-Werte (Fläche unter der Kurve) für Buprenorphin (ca. 50 % bzw. 70 %) und zu einem geringeren Grad für Norbuprenorphin gemessen. Patienten, die Bupensanduo erhalten, sind engmaschig zu überwachen und bedürfen bei kombinierter Anwendung mit starken CYP3A4-Hemmern (z. B. den Protease-Hemmern Ritonavir, Nelfinavir oder Indinavir oder Antimykotika vom Azol-Typ, z. B. Ketoconazol oder Itraconazol, Makrolidantibiotika) möglicherweise einer Dosisreduzierung.
- CYP3A4-Induktoren: Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren mit Buprenorphin kann die Buprenorphin-Plasmakonzentrationen senken und somit möglicherweise zu einer suboptimalen Behandlung der Opioidabhängigkeit mit Buprenorphin führen. Es wird empfohlen, Patienten, die Buprenorphin/Naloxon zusammen mit CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenobarbital,



Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin) erhalten, engmaschig zu überwachen. Die Buprenorphin- oder CYP3A4-Induktor-Dosis muss gegebenenfalls entsprechend angepasst werden.

- Die gleichzeitige Einnahme von Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) kann, ausgehend von der Erfahrung mit Morphin, zu einer Verstärkung der Wirkung von Opioiden führen.
- Serotonerge Arzneimittel wie MAO-Hemmer, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors, SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (Serotonin Norepinephrine Re-Uptake Inhibitors, SNRI) oder trizyklische Antidepressiva, da das Risiko eines Serotoninsyndroms, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, erhöht ist (siehe Abschnitt 4.4).

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Buprenorphin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Gegen Ende der Schwangerschaft kann Buprenorphin auch nach kurzer Anwendungsdauer eine Atemdepression beim Neugeborenen hervorrufen. Eine Langzeitanwendung von Buprenorphin während der letzten drei Schwangerschaftsmonate kann zum Entzugssyndrom beim Neugeborenen führen (z. B. Hypertonie, neonataler Tremor, neonatale Agitation, Myoklonus oder Krämpfe). Das Syndrom tritt im Allgemeinen mit einer Verzögerung von einigen Stunden bis einigen Tagen nach der Geburt auf.

Wegen der langen Halbwertszeit von Buprenorphin sollte das ungeborene Kind gegen Ende der Schwangerschaft mehrere Tage lang überwacht werden, um dem Risiko einer Atemdepression oder eines Entzugssyndroms bei Neugeborenen vorzubeugen.

Zudem sollte der Einsatz von Buprenorphin/Naloxon während der Schwangerschaft durch den Arzt sorgfältig überprüft werden. Buprenorphin/Naloxon sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus überwiegt.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Naloxon beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Buprenorphin und dessen Metaboliten werden in die Muttermilch ausgeschieden. Untersuchungen an Ratten haben gezeigt, dass Buprenorphin die Laktation hemmt. Das Stillen sollte deshalb während der Behandlung mit Buprenorphin unterbrochen werden.

##### Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben eine Verringerung der weiblichen Fertilität unter hohen Dosen gezeigt (systemische Exposition > 2,4-Fache der Exposition des Menschen bei der empfohlenen Höchstdosis von 24 mg Buprenorphin, basierend auf den AUC-Werten). Siehe Abschnitt 5.3.

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

Buprenorphin/Naloxon hat geringen bis moderaten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, wenn es opioidabhängigen Patienten verabreicht wird. Das Arzneimittel kann Benommenheit, Schwindel oder eine Beeinträchtigung des Denkens verursachen, insbesondere bei Therapieeinleitung und Dosisanpassung. Diese Wirkung kann sich verstärken, wenn es gleichzeitig mit Alkohol oder Mitteln angewandt wird, die eine dämpfende Wirkung auf das zentrale Nervensystem ausüben (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Patienten sollten davor gewarnt werden, Fahrzeuge zu führen oder gefährliche Maschinen zu bedienen, da Buprenorphin/Naloxon ihre diesbezüglichen Fähigkeiten beeinträchtigen kann.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten therapiebedingten Nebenwirkungen, die im Rahmen zulassungsrelevanter klinischer Studien beschrieben wurden, waren Obstipation und Symptome, die im Allgemeinen mit Entzugssymptomen assoziiert sind (d. h. Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Hyperhidrosis und Schmerzen). Bestimmte berichtete Fälle von Krampfanfällen, Erbrechen, Diarrhoe und erhöhten Leberfunktionswerten wurden als schwerwiegend beurteilt.

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 1 sind die Nebenwirkungen aus zulassungsrelevanten klinischen Studien, in denen 342 von 472 Patienten (72,5 %) Nebenwirkungen berichteten, sowie die Nebenwirkungen, die nach Markteinführung berichtet wurden, zusammengefasst.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 1: Therapiebedingte Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach Markteinführung zu Buprenorphin/Naloxon berichtet wurden**

| <b>Systemorgan-<br/>klasse</b>                                  | <b>Sehr häufig</b> | <b>Häufig</b>                                                                          | <b>Gelegentlich</b>                                                                                                                | <b>Nicht bekannt</b>       |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| <i>Infektionen und<br/>parasitäre<br/>Erkrankungen</i>          |                    | Grippe<br>Infektion<br>Pharyngitis<br>Rhinitis                                         | Harnwegs-<br>infektion<br>Vaginalinfektion                                                                                         |                            |
| <i>Erkrankungen<br/>des Blutes und<br/>des<br/>Lymphsystems</i> |                    |                                                                                        | Anämie<br>Leukozytose<br>Leukopenie<br>Lymphadenop-<br>athie<br>Thrombozyto-<br>penie                                              |                            |
| <i>Erkrankungen<br/>des<br/>Immunsystems</i>                    |                    |                                                                                        | Über-<br>empfindlichkeit                                                                                                           | Anaphylaktischer<br>Schock |
| <i>Stoffwechsel- und<br/>Ernährungs-<br/>störungen</i>          |                    |                                                                                        | Verminderter<br>Appetit<br>Hyperglykämie<br>Hyperlipidämie<br>Hypoglykämie                                                         |                            |
| <i>Psychiatrische<br/>Erkrankungen</i>                          | Schlaflosigkeit    | Angstgefühl<br>Depression<br>Verminderte<br>Libido<br>Nervosität<br>Abnormes<br>Denken | Abnorme Träume<br>Agitiertheit<br>Apathie<br>Depersonalisa-<br>tion<br>Arzneimittel-<br>abhängigkeit<br>Euphorie<br>Feindseligkeit | Halluzinationen            |

|                                                                   |                         |                                                                     |                                                                                       |                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Erkrankungen des Nervensystems</i>                             | Kopfschmerzen           | Migräne<br>Schwindel<br>Hypertonie<br>Parästhesie<br>Somnolenz      | Amnesie<br>Hyperkinesie<br>Krampfanfall<br>Sprachstörung<br>Tremor                    | Hepatische<br>Enzephalopathie<br>Synkope                                                 |
| <i>Augenerkrankungen</i>                                          |                         | Amblyopie<br>Tränenflussstörung                                     | Konjunktivitis<br>Miosis                                                              |                                                                                          |
| <i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>                   |                         |                                                                     |                                                                                       | Schwindel                                                                                |
| <i>Herz-erkrankungen</i>                                          |                         |                                                                     | Angina pectoris<br>Bradykardie<br>Myokardinfarkt<br>Palpitationen<br>Tachykardie      |                                                                                          |
| <i>Gefäß-erkrankungen</i>                                         |                         | Hypertonie<br>Vasodilatation                                        | Hypotonie                                                                             | Orthostatische<br>Hypotonie                                                              |
| <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i> |                         | Husten                                                              | Asthma<br>Dyspnoe<br>Gähnen                                                           | Bronchospasmus<br>Atemdepression                                                         |
| <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>                    | Obstipation<br>Übelkeit | Abdominalschmerz<br>Diarrhoe<br>Dyspepsie<br>Flatulenz<br>Erbrechen | Mundulzeration<br>Verfärbung der Zunge                                                |                                                                                          |
| <i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>                              |                         |                                                                     |                                                                                       | Hepatitis<br>Akute Hepatitis<br>Gelbsucht<br>Hepatische Nekrose<br>Hepatorenales Syndrom |
| <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>             | Hyperhidrosis           | Pruritus<br>Hautausschlag<br>Urtikaria                              | Akne<br>Alopezie<br>Dermatitis exfoliativa<br>Trockene Haut<br>Raumforderung der Haut | Angioödem                                                                                |
| <i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen</i>  |                         | Rückenschmerzen<br>Arthralgie<br>Muskelspasmen<br>Myalgie           | Arthritis                                                                             |                                                                                          |
| <i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>                       |                         | Anomalie des Urins                                                  | Albuminurie<br>Dysurie<br>Hämaturie<br>Nephrolithiasis<br>Harnretention               |                                                                                          |

|                                                                           |                             |                                                                                                    |                                                                  |                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>              |                             | Erektionsstörung                                                                                   | Amenorrhoe<br>Ejakulationsstörung<br>Menorrhagie<br>Metrorrhagie |                                                              |
| <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort</i>      | Arzneimittel-entzugssyndrom | Asthenie<br>Brustkorb-schmerz<br>Schüttelfrost<br>Fieber<br>Unwohlsein<br>Schmerz<br>Ödem peripher | Hypothermie                                                      | Neonatales Arzneimittel-entzugssyndrom (siehe Abschnitt 4.6) |
| <i>Untersuchungen</i>                                                     |                             | Abnormer Leberfunktions-test<br>Gewichts-abnahme                                                   | Erhöhter Kreatininwert im Blut                                   | Erhöhte Transaminase-werte                                   |
| <i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i> |                             | Verletzung                                                                                         | Hitzschlag                                                       |                                                              |

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

- In Fällen intravenösen Missbrauchs von Arzneimitteln wurden lokale, in manchen Fällen septische Reaktionen (Abszess, Cellulitis) und eine potenziell schwerwiegende akute Hepatitis sowie andere akute Infektionen, wie Pneumonie und Endokarditis, beschrieben (siehe Abschnitt 4.4), wobei diese Nebenwirkungen eher dem Umstand des Missbrauchs als dem Arzneimittel selbst zugeschrieben werden.
- Bei Patienten mit ausgeprägter Drogenabhängigkeit kann die initiale Gabe von Buprenorphin zu einem Arzneimittelentzugssyndrom führen, das dem für Naloxon beschriebenen Entzugssyndrom ähnlich ist (siehe Abschnitte 4.2 und 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 Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

### Symptome

Das primäre Symptom bei Überdosierung, das eine Intervention erforderlich macht, ist eine Atemdepression in Folge einer Depression des Zentralnervensystems, da diese zum Atemstillstand und zum Tod führen könnte. Zeichen einer Überdosierung können unter anderem Somnolenz, Amblyopie, Miosis, Hypotonie, Übelkeit, Erbrechen und/oder Sprachstörungen sein.

### Behandlung

Es sind allgemeine supportive Maßnahmen einzuleiten, u. a. eine engmaschige Kontrolle der Atem- und Herzfunktionen des Patienten. Eine symptomatische Behandlung der Atemdepression und intensivmedizinische Standardmaßnahmen sind einzuleiten. Freie Atemwege und eine unterstützende

oder kontrollierte Beatmung müssen sichergestellt werden. Der Patient ist in eine Einrichtung mit kompletter Reanimationsausrüstung zu überweisen.

Bei Erbrechen ist darauf zu achten, dass es nicht zu einer Aspiration des Erbrochenen kommt.

Die Anwendung eines Opioid-Antagonisten (d. h. Naloxon) wird trotz des im Vergleich zur Wirkung bei Opioid-Vollagonisten möglicherweise mäßigen Effekts bei der Behebung der Atemsymptome durch Buprenorphin empfohlen.

Wird Naloxon angewendet, 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- Anwendung erforderlich sein. Die Naloxon-Initialdosen können bis zu 2 mg betragen und alle 2-3 Minuten wiederholt werden, bis ein ausreichendes Ansprechen erreicht wird, wobei eine Anfangsdosis von 10 mg nicht überschritten werden sollte. Die intravenösen Infusionsraten sind dem Ansprechverhalten des Patienten gemäß anzupassen.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Mittel für das Nervensystem; Mittel zur Behandlung von Suchterkrankungen; Mittel zur Behandlung der Opiatabhängigkeit ATC-Code: N07BC51.

#### Wirkmechanismus

Buprenorphin ist ein partieller Opioid-Agonist/Antagonist, der an die  $\mu$  und  $\kappa$  (Kappa)-Opioid-Rezeptoren des Gehirns bindet. Seine Wirksamkeit in der Aufrechterhaltungstherapie mit Opiaten beruht auf seiner Fähigkeit, sich langsam reversibel an die  $\mu$ -Opioid-Rezeptoren zu binden, wodurch das Bedürfnis des abhängigen Patienten nach Drogen über einen längeren Zeitraum minimiert werden kann.

Opioid-agonistische Ceiling-Effekte wurden im Rahmen klinisch-pharmakologischer Studien bei Opioidabhängigen beschrieben.

Naloxon wirkt antagonistisch an den  $\mu$ -Opioidrezeptoren. Bei oraler oder sublingualer Gabe in den üblichen Dosierungen weist Naloxon bei Patienten unter Opioidentzug aufgrund seines nahezu vollständigen First-Pass-Metabolismus eine geringe oder keine pharmakologische Wirkung auf. Bei intravenöser Anwendung bei Opioidabhängigen führt der Naloxon-Bestandteil in Buprenorphin jedoch zu ausgeprägten opioid- antagonistischen Wirkungen und zu Opioid-Entzugssymptomen, was einen intravenösen Missbrauch verhindert.

### Klinische Wirksamkeit

Die Daten zur Wirksamkeit und zur Sicherheit von Buprenorphin/Naloxon stammen hauptsächlich aus einer einjährigen klinischen Studie, die einen 4-wöchigen randomisierten doppelblinden Vergleich von Buprenorphin/Naloxon, Buprenorphin und einem Placebo und im Anschluss daran eine 48-wöchige Studie zur Sicherheit von Buprenorphin/Naloxon beinhaltete. In dieser Studie wurden 326 heroinsabhängige Patienten randomisiert und erhielten entweder Buprenorphin/Naloxon 16 mg täglich oder Buprenorphin 16 mg täglich oder ein Placebo. Patienten, die einer der Verumgruppen zugewiesen wurden, erhielten zu Beginn der Therapie 8 mg Buprenorphin an Tag 1, danach 16 mg (zwei 8-mg-Tabletten) Buprenorphin an Tag 2. An Tag 3 wurden die Patienten, die der Buprenorphin/Naloxon-Gruppe zugewiesen worden waren, auf die Kombinationstablette umgestellt. Die Patienten kamen zur Ausgabe der Dosis und zur Beurteilung der Wirksamkeit täglich in die Klinik (Montag bis Freitag). Für die Wochenenden wurden Take-Home-Dosen ausgegeben. Primärer Vergleichswert der Studie war die Beurteilung der individuellen Wirksamkeit von Buprenorphin und Buprenorphin/Naloxon versus Placebo. Der prozentuale Anteil der dreimal wöchentlich entnommenen Urinproben, die im Hinblick auf Nicht-Studien-Opioide negativ waren, war sowohl für Buprenorphin/Naloxon versus Placebo ( $P < 0,0001$ ) als auch für Buprenorphin versus Placebo ( $P < 0,0001$ ) statistisch signifikant höher.

In einer doppelblinden, doppelt placebokontrollierten Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Buprenorphin-Ethanol-Lösung mit einem Vollagonisten als Verumkontrolle wurden 162 Patienten randomisiert und der Behandlung mit Buprenorphin als Ethanol-Sublinguallösung in einer Dosierung von 8 mg/Tag (diese Dosis entspricht ungefähr einer Dosis von 12 mg/Tag Buprenorphin/Naloxon) oder zwei relativ niedrigen Dosierungen des Verum-Kontrollpräparats zugewiesen (eine dieser Dosierungen war niedrig genug, um als Alternative zum Placebo zu dienen). Die Studie umfasste eine 3- bis 10-tägige Einleitungsphase, eine 16-wöchige Erhaltungsphase und eine 7-wöchige Detoxifikationsphase. Buprenorphin wurde bis Tag 3 auf die Erhaltungsdosis auftitriert. Die Dosistitration des Verum-Kontrollpräparats erfolgte langsamer. Ausgehend von den Patienten, die in Behandlung blieben und vom prozentualen Anteil der dreimal wöchentlich entnommenen Urinproben, die im Hinblick auf Nicht-Studien-Opioide negativ waren, zeigte sich Buprenorphin im Hinblick auf die Fortführung der Therapie durch die Heroinsabhängigen und die Reduktion ihres Gebrauchs von Opioiden unter der Therapie wirksamer als das niedrig dosierte Kontrollpräparat. Die Wirksamkeit von Buprenorphin 8 mg täglich war mit der Wirksamkeit des moderat dosierten Verum Kontrollpräparats vergleichbar, eine Äquivalenz wurde jedoch nicht belegt.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Buprenorphin

#### *Resorption*

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

Die Plasmaspitzenkonzentrationen werden 90 Minuten nach der sublingualen Applikation erreicht.

Die Buprenorphin-Plasmaspiegel stiegen mit der sublingual applizierten Dosis von

Buprenorphin/Naloxon an. Sowohl die  $C_{\max}$ -Werte als auch die AUC von Buprenorphin stiegen mit Erhöhung der Dosis (im Bereich von 4 mg bis 16 mg) an. Der Anstieg war allerdings nicht dosisproportional, sondern fiel geringer aus.

**Tabelle 2 Pharmakokinetische Parameter von Buprenorphin**

| Pharmakokinetische Parameter      | Buprenorphin/Naloxon 4 mg | Buprenorphin/Naloxon 8 mg | Buprenorphin/Naloxon 16 mg |
|-----------------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|
| $C_{\max}$ ng/ml                  | 1,84 (39)                 | 3,0 (51)                  | 5,95 (38)                  |
| AUC <sub>0-48 Stunden</sub> ng/ml | 12,52 (35)                | 20,22 (43)                | 34,89 (33)                 |

### *Verteilung*

Auf die Resorption von Buprenorphin folgt eine rasche Verteilungsphase (die Distributionshalbwertszeit beträgt 2 bis 5 Stunden).

Buprenorphin ist stark lipophil, was zu einer raschen Penetration der Blut-Hirn-Schranke führt. Buprenorphin wird zu etwa 96 % an Protein gebunden und zwar vorwiegend an Alpha- und Beta-Globulin.

### *Biotransformation*

Die Metabolisierung von Buprenorphin erfolgt in erster Linie durch N-Dealkylierung mithilfe von CYP3A4 in den Lebermikrosomen. Das Stammolekül und der dealkylierte Hauptmetabolit Norbuprenorphin unterliegen anschließend einer Glukuronidierung. Norbuprenorphin bindet in vitro an Opioidrezeptoren; es ist jedoch nicht bekannt, ob Norbuprenorphin zur Gesamtwirkung von Buprenorphin/Naloxon beiträgt.

### *Elimination*

Die Eliminierung von Buprenorphin verläuft mit einer mittleren Plasma-Halbwertszeit von 32 Stunden bi- oder tri-exponentiell.

Buprenorphin wird nach biliärer Exkretion der glukuronidierten Metaboliten über die Fäzes ausgeschieden (zu etwa 70 %), der Rest über den Urin (zu etwa 30%).

### *Linearität/Nicht-Linearität*

Die  $C_{\max}$  und AUC von Buprenorphin stiegen mit ansteigender Dosis (im Bereich von 4 bis 16 mg) linear an, auch wenn der Anstieg nicht direkt dosisproportional war.

## Naloxon

### *Resorption*

Nach sublingualer Gabe von Buprenorphin/Naloxon sind die Plasmaspiegel von Naloxon niedrig und nehmen rasch ab. Die mittleren Spitzenkonzentrationen von Naloxon im Plasma waren zu niedrig, um die Dosisproportionalität beurteilen zu können. Es wurde kein Einfluss von Naloxon auf die Pharmakokinetik von Buprenorphin festgestellt.

### *Verteilung*

Naloxon wird zu etwa 45 % an Protein, vorwiegend Albumin, gebunden.

### *Biotransformation*

Naloxon wird in der Leber, vorwiegend durch Glukuronidierung, metabolisiert und über den Urin ausgeschieden. Naloxon unterliegt einer direkten Glukuronidierung zu Naloxon-3-Glukuronid sowie einer N-Dealkylierung und Reduktion der 6-Oxo-Gruppe.

### *Elimination*

Naloxon wird über den Urin ausgeschieden und die mittlere Plasma-Eliminationshalbwertszeit reicht von 0,9 bis 9 Stunden.

## Besondere Patientengruppen

### *Ältere Patienten*

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten zu älteren Patienten vor.

### *Nierenfunktionsstörung*

Die renale Eliminierung spielt bei der Gesamtclearance von Buprenorphin/Naloxon eine relativ geringe Rolle (~ 30 %). Ausgehend von der Nierenfunktion ist keine Dosismodifikation erforderlich. Vorsicht ist jedoch bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung geboten (siehe Abschnitt 4.3).

### Leberfunktionsstörung

Die Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Buprenorphin und Naloxon wurde in einer Anwendungsbeobachtung untersucht.

**Tabelle 3** fasst die Ergebnisse einer klinischen Studie nach Einzeldosisgabe von Buprenorphin/Naloxon 2,0/0,5 mg Sublingualtabletten an gesunde Probanden und an Probanden mit Leberfunktionsstörungen zusammen.

| PK Parameter        | Leichte Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Class A) (n=9) | Mittelschwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Class B) (n=8) | Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Class C) (n=8) |
|---------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| <b>Buprenorphin</b> |                                                          |                                                                |                                                          |
| C <sub>max</sub>    | 1,2fache Erhöhung                                        | 1,1fache Erhöhung                                              | 1,7fache Erhöhung                                        |
| AUC <sub>last</sub> | Vergleichbar zur gesunden Kontrollgruppe                 | 1,6fache Erhöhung                                              | 2,8fache Erhöhung                                        |
| <b>Naloxon</b>      |                                                          |                                                                |                                                          |
| C <sub>max</sub>    | Vergleichbar zur gesunden Kontrollgruppe                 | 2,7fache Erhöhung                                              | 11,3fache Erhöhung                                       |
| AUC <sub>last</sub> | 0,2fache Erhöhung                                        | 3,2fache Erhöhung                                              | 14,0fache Erhöhung                                       |

Insgesamt wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ein Buprenorphin-Anstieg im Blutplasma um das Dreifache verzeichnet, während bei dieser Patientengruppe Naloxon im Blutplasma 14fach erhöht war.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Kombination von Buprenorphin und Naloxon ist in tierexperimentellen Studien auf akute Toxizität und auf Toxizität bei wiederholter Dosisgabe (bis zu 90 Tage bei Ratten) untersucht worden. Eine synergistische Erhöhung der Toxizität ist nicht beobachtet worden. Nebenwirkungen basierten auf der bekannten pharmakologischen Aktivität von Opioidagonisten und/oder -antagonisten. Die Kombination (4:1) von Buprenorphinhydrochlorid und Naloxonhydrochlorid erwies sich in einem bakteriellen Mutationsassay (Ames-Test) als nicht mutagen und in einem *zytogenetischen In-vitro*-Assay mit Humanlymphozyten bzw. in einem intravenösen Mikronucleus-Test bei der Ratte als nicht klastogen.

Reproduktionsstudien mit oraler Gabe von Buprenorphin und Naloxon im Verhältnis von 1:1 deuteten darauf hin, dass bei Ratten unter allen Dosen bei maternaler Toxizität Embryoletalität auftrat. Die geringste untersuchte Dosis repräsentierte die Exposition des 1-Fachen für Buprenorphin und des 5-Fachen für Naloxon der auf einer mg/m<sup>2</sup>-Basis berechneten maximalen therapeutischen Dosis für den Menschen. Bei Kaninchen wurde keine Entwicklungstoxizität bei maternal toxischen Dosen beobachtet. Ferner ist weder bei Ratten noch bei Kaninchen Teratogenität beobachtet worden. Eine peri-postnatale Studie mit Buprenorphin/Naloxon wurde nicht durchgeführt. Die orale Verabreichung von hohen Buprenorphin-Dosen an das Muttertier während der Gestation und Laktation führte jedoch zu Geburtsschwierigkeiten (möglicherweise infolge der sedierenden Wirkung von Buprenorphin), hoher neonataler Mortalität und einer leichten Verzögerung bei der Ausbildung bestimmter neurologischer Funktionen (Aufrichtungs- und Schreckreflex) bei neugeborenen Ratten.

Die Verabreichung von Buprenorphin im Futter in Dosierungen von 500 ppm und darüber führte bei Ratten zu einer Verringerung der Fertilität, die sich in niedrigeren Konzeptionsraten bei den Weibchen äußerte. Eine Dosis von 100 ppm im Futter (die geschätzte Exposition betrug für Buprenorphin etwa das 2,4-Fache der Humandosis von 24 mg Buprenorphin/Naloxon, basierend auf der AUC; die Naloxon-Plasmaspiegel lagen unter der Nachweisgrenze für Ratten) beeinträchtigte die Fertilität der Weibchen nicht.



Eine Kanzerogenitätsstudie mit Buprenorphin/Naloxon wurde bei Ratten in Dosierungen von 7, 30 und 120 mg/kg/Tag durchgeführt. Die geschätzte Exposition betrug hier das 3- bis 75-Fache einer sublingualen Tagesdosis von 16 mg beim Menschen (berechnet auf mg/m<sup>2</sup>-Basis). In allen Dosierungsgruppen wurde ein statistisch signifikanter Anstieg der Inzidenz benignen interstitieller Hodenadenome (Leydigzell-Tumor) festgestellt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Lactose-Monohydrat  
Mannitol (Ph.Eur.)  
Maisstärke  
Povidon K29,7  
Citronensäure-Monohydrat  
Natriumcitrat (Ph.Eur.)  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]  
Acesulfam-Kalium  
Zitronen-Aroma, Pulver  
Limetten-Aroma, Pulver

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

OPA/Al/PVC//Al Blisterpackungen.

Packungsgrößen:

7, 28, 49 oder 56 Sublingualtabletten

Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen mit 7x1, 28x1, 49x1 oder 56x1 Sublingualtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

G.L. Pharma GmbH  
Schlossplatz 1  
8502 Lannach  
Österreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

99066.00.00  
99067.00.00  
99068.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. Juli 2018  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. Oktober 2023

## **10. STAND DER INFORMATION**

Februar 2024

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel