

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Suboxone 2 mg/0,5 mg Sublingualfilm
 Suboxone 4 mg/1 mg Sublingualfilm
 Suboxone 8 mg/2 mg Sublingualfilm
 Suboxone 12 mg/3 mg Sublingualfilm

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Suboxone 2 mg/0,5 mg Sublingualfilm

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder Film enthält 5,87 mg Maltitol-Lösung und 0,01 mg Gelborange S (E 110).

Suboxone 4 mg/1 mg Sublingualfilm

Jeder Film enthält 4 mg Buprenorphin (als Hydrochlorid) und 1 mg Naloxon (als Hydrochlorid- Dihydrat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder Film enthält 11,74 mg Maltitol-Lösung und 0,02 mg Gelborange S (E 110).

Suboxone 8 mg/2 mg Sublingualfilm

Jeder Film enthält 8 mg Buprenorphin (als Hydrochlorid) und 2 mg Naloxon (als Hydrochlorid- Dihydrat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder Film enthält 6,02 mg Maltitol-Lösung und 0,02 mg Gelborange S (E 110).

Suboxone 12 mg/3 mg Sublingualfilm

Jeder Film enthält 12 mg Buprenorphin (als Hydrochlorid) und 3 mg Naloxon (als Hydrochlorid- Dihydrat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder Film enthält 9,03 mg Maltitol-Lösung und 0,02 mg Gelborange S (E 110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Sublingualfilm

Suboxone 2 mg/0,5 mg Sublingualfilm

Orangefarbener, rechteckiger Film mit der Größe 22,0 mm × 12,8 mm und dem Aufdruck „N2“ in weißer Tinte.

Suboxone 4 mg/1 mg Sublingualfilm

Orangefarbener, rechteckiger Film mit der Größe 22,0 mm × 25,6 mm und dem Aufdruck „N4“ in weißer Tinte.

Suboxone 8 mg/2 mg Sublingualfilm

Orangefarbener, rechteckiger Film mit der Größe 22,0 mm × 12,8 mm und dem Aufdruck „N8“ in weißer Tinte.

Suboxone 12 mg/3 mg Sublingualfilm

Orangefarbener, rechteckiger Film mit der Größe 22,0 mm × 19,2 mm und dem Aufdruck „N12“ in weißer Tinte.

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. Suboxone wird angewendet bei Erwachsenen und

Jugendlichen über 15 Jahren, 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 Opioidabhängigkeit/-sucht erfolgen.

Vorsichtsmaßnahmen vor Einleitung der Therapie

Vor Einleitung der Therapie sollten die Art der Opioidabhängigkeit (d. h. lang- oder kurz-wirksames 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 allein 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).

- Bei heroïnabhängigen oder von kurzwirk-samen Opioiden abhängigen Patienten muss die erste Dosis Buprenorphin/Naloxon bei den ersten Anzeichen von Entzug, frühestens jedoch 6 Stunden nach der letzten Opioidanwendung, angewendet werden.
- 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 zwei Suboxone 2 mg/0,5 mg Sublingualfilme oder einen Suboxone 4 mg/1 mg Sublingualfilm. Diese Dosis kann erreicht werden, indem man zwei Suboxone 2 mg/0,5 mg Sublingualfilme als eine Einzeldosis anwendet oder einen Suboxone 4 mg/1 mg Sublingualfilm; die Anwendung kann am ersten Tag bis zu zweimal wiederholt werden, um unerwünschte Entzugssymptome zu minimieren und damit der Patient die Behandlung beibehält.

Da die Naloxon-Exposition nach buccaler Anwendung etwas höher ist als nach sublingualer Anwendung, wird empfohlen, während der Therapieeinleitung die sublinguale Anwendung zu wählen, um die Naloxon-Exposition zu minimieren und das Risiko eines beschleunigten Entzugs zu verringern.

Zu Beginn der Therapie wird eine tägliche Überwachung der Dosierung empfohlen, um sicherzustellen, dass die Dosis richtig unter die Zunge gelegt wird und um 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 muss der Patient durch schrittweise Dosisanpassung schnell stabil auf eine angemessene Erhaltungsdosis eingestellt werden, damit er die Behandlung beibehält und Opioidentzugserscheinungen unterdrückt werden; richtungweisend ist dabei eine Neubewertung des klinischen und psychologischen Status des Patienten. Die maximale tägliche Einzeldosis darf 24 mg Buprenorphin nicht überschreiten.

Im Verlauf der Erhaltungstherapie kann es notwendig sein, den Patienten entsprechend seinen veränderten Bedürfnissen in regelmäßigen Abständen auf eine neue Erhaltungsdosis einzustellen.

Seltenere als einmal tägliche Gabe

Nach Erreichen einer zufriedenstellenden Stabilisierung kann die Dosierungshäufigkeit von Suboxone auf ein 2-Tagesintervall herabgesetzt werden, wobei der Patient die doppelte individuell titrierte Tagesdosis erhält. Zum Beispiel: Ein Patient, der auf eine Tagesdosis von 8 mg/2 mg stabil eingestellt ist, kann demnach an jedem zweiten Tag 16 mg/4 mg erhalten, wobei an den dazwischenliegenden Tagen keine Dosierung erfolgt. Nach Erreichen einer zufriedenstellenden Stabilisierung kann die Dosierungshäufigkeit von Suboxone bei manchen Patienten auf eine 3-mal wöchentliche Gabe reduziert werden (beispielsweise montags, mittwochs und freitags). Die Montags- und die Mittwochs-dosis sollten jeweils doppelt so hoch sein wie die individuell titrierte Tagesdosis, und die Freitagsdosis sollte das Dreifache der individuell titrierten Tagesdosis betragen; an den dazwischenliegenden Tagen erfolgen keine Dosierungen. Die an einem Tag gegebene Dosis darf jedoch 24 mg nicht überschreiten. Für Patienten, die eine titrierte Tagesdosis von > 8 mg/Tag benötigen, ist dieses Behandlungsschema möglicherweise nicht geeignet.

Medizinischer Entzug

Nach Erreichen einer zufriedenstellenden Stabilisierung und bei Einverständnis des Patienten kann die Dosis schrittweise auf eine niedrigere Erhaltungsdosis reduziert werden. In bestimmten günstigen Fällen kann die Therapie beendet werden. Die zur Verfügung stehenden Sublingualfilme in Dosen von 2 mg/0,5 mg, 4 mg/1 mg und 8 mg/2 mg ermöglichen ein Heruntertitrieren der Dosis. Bei Patienten, die eventuell eine niedrigere Buprenorphin-Dosis benötigen, können Sublingualtabletten mit 0,4 mg Buprenorphin angewendet werden. Nach dem medizinischen Entzug sind die Patienten zu überwachen, da die Möglichkeit eines Rückfalls besteht.

Wechsel zwischen sublingualem und buccalem Anwendungsort

Die systemische Exposition von Buprenorphin ist nach buccaler und sublingualer Anwendung von Suboxone Sublingualfilm in etwa gleich (siehe Abschnitt 5.2). Daher können Patienten nach abgeschlossener Therapieeinleitung zwischen der buccalen und sublingualen Anwendung wechseln,

ohne dass eine größere Gefahr für eine Unter- oder Überdosierung 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.

Wechsel zwischen Sublingualtablette und Sublingualfilm (soweit zutreffend)

Patienten, die zwischen der Anwendung von Suboxone Sublingualtabletten und Suboxone Sublingualfilm wechseln, sollten die Behandlung mit der gleichen Dosis wie bei dem zuvor angewendeten Arzneimittel beginnen. Beim Wechsel zwischen Arzneimitteln können jedoch Dosisanpassungen erforderlich werden. Aufgrund der potenziell größeren relativen Bioverfügbarkeit des Suboxone Sublingualfilms im Vergleich zu Suboxone Sublingualtabletten sollten Patienten, die von Sublingualtabletten auf den Sublingualfilm umgestellt werden, auf Überdosierung überwacht werden. Patienten, die vom Sublingualfilm zu Sublingualtabletten wechseln, sollten auf Entzugserscheinungen oder andere Anzeichen für eine Unterdosierung überwacht werden. In klinischen Studien wurde gezeigt, dass die Pharmakokinetik von Suboxone Sublingualfilm nicht immer gleich war wie die der entsprechenden Dosisstärken von Suboxone Sublingualtabletten oder der Kombinationen (siehe Abschnitt 5.2). Beim Wechsel zwischen Suboxone Sublingualfilm und Suboxone Sublingualtabletten sollte der Patient überwacht werden, falls eine Dosisanpassung notwendig wird. Die Kombination verschiedener Darreichungsformen oder die abwechselnde Anwendung von Sublingualfilm und Sublingualtabletten ist nicht ratsam.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Buprenorphin/Naloxon bei Patienten über 65 Jahren ist nicht erwiesen. Es können keine speziellen Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Leberfunktionsstörung

Da die Pharmakokinetik von Buprenorphin/Naloxon bei Patienten mit Leberfunktionsstörung verändert sein kann, werden bei Patienten mit leichter bis mäßiger 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 Anpassung der Buprenorphin/Naloxon-Dosis erforderlich. Bei der Behandlung von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (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 unter 15 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nur zur sublingualen Anwendung und/oder buccalen Anwendung.

Zur Therapieeinleitung sollte Buprenorphin/Naloxon sublingual angewendet werden. Während der Erhaltungstherapie kann der Suboxone Film buccal und/oder sublingual angewendet werden.

Der Film darf nicht geschluckt werden. Der Film muss unter die Zunge platziert oder an die Innenseite einer Wange gelegt und dort belassen werden, bis er sich vollständig aufgelöst hat. Es ist ratsam, den Mund anzufeuchten, bevor der Film platziert wird. Die Patienten dürfen nicht schlucken und keine Nahrung oder Getränke zu sich nehmen, bis sich der Film vollständig aufgelöst hat. Der Film sollte nach der Platzierung nicht mehr bewegt werden, und der Patient soll in die richtige Anwendungstechnik eingewiesen werden.

Zur buccalen Anwendung sollte ein Film an die Innenseite der rechten oder linken Wange gelegt werden. Wenn ein zusätzlicher Film erforderlich ist, um die verordnete Dosis zu erreichen, sollte ein zusätzlicher Film an die gegenüberliegende Wangenseite gelegt werden. Der Film muss an der Innenseite der Wange verbleiben, bis er sich vollständig aufgelöst hat. Falls ein dritter Film notwendig ist, um die verordnete Dosis zu erreichen, sollte dieser an die Innenseite der rechten oder linken Wange gelegt werden, nachdem sich die ersten beiden Filme aufgelöst haben.

Zur sublingualen Anwendung sollte ein Film unter die Zunge gelegt werden. Wenn ein zusätzlicher Film erforderlich ist, um die verordnete Dosis zu erreichen, sollte ein zusätzlicher Film auf der anderen Seite unter die Zunge gelegt werden. Der Film muss unter der Zunge verbleiben, bis er sich vollständig aufgelöst hat. Falls ein dritter Film notwendig ist, um die verordnete Dosis zu erreichen, sollte dieser unter die Zunge gelegt werden, nachdem sich die ersten beiden Filme aufgelöst haben.

Eine Tagesdosis kann aus mehreren Suboxone Filmen unterschiedlicher Stärke zusammengesetzt sein. Diese können entweder alle gleichzeitig oder aufgeteilt auf zwei Teildosierungen angewendet werden. Die zweite Teildosis sollte direkt nachdem sich der erste Teil der Dosis aufgelöst hat, sublingual und/oder buccal angewendet werden.

Es sollten nicht mehr als zwei Filme gleichzeitig angewendet werden. Es sollte sichergestellt werden, dass sich die Filme nicht überlappen.

Der Film ist nicht dazu bestimmt, geteilt oder in kleinere Dosen unterteilt zu werden.

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, Missbrauch und Abzweigung zum illegalen Gebrauch

Buprenorphin kann, wie andere legale oder illegale Opiode auch, missbräuchlich oder nicht bestimmungsgemäß angewendet 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, wie zum Beispiel Benzodiazepinen, reagieren.

Um das Risiko eines nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs, Missbrauchs und des Abzweigens zum illegalen Gebrauch zu minimieren, sollten bei der Verordnung und Ausgabe von Buprenorphin geeignete Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden, wie z. B. zu Behandlungsbeginn nicht mehrere Dosen gleichzeitig verordnen und dem Bedarf des Patienten angemessene Nachbeobachtungstermine zur klinischen Überwachung durchführen.

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

Atemdepression

Es wurden einige Todesfälle infolge von Atemdepression beschrieben, insbesondere bei kombinierter Anwendung von Buprenorphin mit Benzodiazepinen (siehe Abschnitt 4.5), oder wenn Buprenorphin nicht gemäß der Fachinformation angewendet wurde. Todesfälle wurden auch in Zusammenhang

mit der gleichzeitigen Anwendung von Buprenorphin und anderen zentral dämpfenden Mitteln, wie z. B. Alkohol oder anderen Opioiden, berichtet. Bei Anwendung von Buprenorphin bei einigen nicht opioidabhängigen Personen, die keine Toleranz gegenüber den Wirkungen von Opioiden haben, kann eine möglicherweise tödliche Atemdepression auftreten.

Dieses Arzneimittel sollte bei Patienten mit Asthma bronchiale oder respiratorischer Insuffizienz (z. B. chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, Cor pulmonale, eingeschränkter Atemreserve, Hypoxie, Hyperkapnie, vorbestehender Atemdepression oder Kyphoskoliose [Verkrümmung der Wirbelsäule mit daraus potentiell resultierender Atemnot]) mit Vorsicht angewendet werden.

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

ZNS-dämpfende Wirkung

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

Risiken bei gleichzeitiger Anwendung von Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin/Naloxon und Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken sollte die gleichzeitige Verordnung mit solchen Sedativa Patienten vorbehalten bleiben, denen keine anderen Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. Wenn entschieden wird, Buprenorphin/Naloxon zusammen mit Sedativa zu verordnen, sollte die niedrigste wirksame Dosis der Sedativa angewendet werden und die Behandlungsdauer sollte möglichst kurz sein. Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung beobachtet werden. Diesbezüglich wird dringend empfohlen, Patienten und deren Betreuungspersonen darüber zu informieren, dass sie auf diese Symptome achten müssen (siehe Abschnitt 4.5).

Abhängigkeit

Buprenorphin wirkt am μ (my)-Opioidrezeptor partiell agonistisch und 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, wie z. B. Morphin.

Ein plötzliches Absetzen der Behandlung 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 zugrundeliegenden Faktoren berücksichtigt werden. Bei Verdacht auf ein hepatisches Ereignis ist eine weitergehende biologische und ätiologische Abklärung erforderlich. Ausgehend von den Befunden kann das Arzneimittel vorsichtig abgesetzt werden, um Entzugssymptome und einen erneuten illegalen Drogenmissbrauch 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, und dass es bei opioidabhängigen Patienten zum beschleunigten Eintreten von Entzugssymptomen führen kann, insbesondere wenn es früher als 6 Stunden nach der letzten Anwendung von Heroin oder einem anderen kurzwirksamen Opioid oder früher als 24 Stunden nach der letzten Methadon-Dosis angewendet wird. Die Patienten sollten in der Umstellungsphase von Buprenorphin oder Methadon auf Buprenorphin/Naloxon genau beobachtet werden, da über Entzugssymptome berichtet wurde. Zur Verhinderung eines beschleunigten Entzugs sollte eine Einleitung mit Buprenorphin/Naloxon erfolgen, wenn objektive Anzeichen eines Entzugs vorliegen (siehe Abschnitt 4.2).

Entzugssymptome können auch mit einer suboptimalen Dosierung verbunden sein.

Leberfunktionsstörung

Der Einfluss einer beeinträchtigten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Buprenorphin und Naloxon wurde in einer Anwendungsbeobachtungsstudie untersucht. Sowohl Buprenorphin als auch Naloxon werden extensiv in der Leber metabolisiert, und bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung wurden erhöhte Plasmaspiegel von Buprenorphin und Naloxon im Vergleich zu gesunden Personen festgestellt. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome eines beschleunigten

Opioid-Entzugs oder einer durch erhöhte Naloxon- und/oder Buprenorphin-Spiegel verursachten Toxizität oder Überdosierung überwacht werden.

Es wird empfohlen, vor Therapiebeginn Leberfunktionstests zur Ermittlung der Ausgangswerte durchzuführen und den Virushepatitis-Status zu dokumentieren. Patienten, die positiv auf eine Virushepatitis getestet werden, Begleitmedikation erhalten (siehe Abschnitt 4.5) und/oder an einer vorbestehenden Leberfunktionsstörung leiden, haben ein größeres Risiko für einen Leberschaden. Es wird eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Buprenorphin/Naloxon sollten bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2). Die Anwendung von Buprenorphin/Naloxon ist bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert.

Nierenfunktionsstörung

Die Ausscheidung über die Niere kann verzögert sein, da 30 % der angewendeten Dosis renal eliminiert werden. Die Metaboliten von Buprenorphin akkumulieren 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).

CYP3A-Hemmer

Arzneimittel, die das Enzym CYP3A4 hemmen, können zu erhöhten Buprenorphin-Konzentrationen führen. Eine Reduzierung der Buprenorphin/Naloxon-Dosis kann 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).

Klasseneffekte

Opiode können bei ambulant behandelten Patienten eine orthostatische Hypotonie verursachen.

Opiode können zu einem erhöhten Liquordruck führen, der Krampfanfälle verursachen kann, so dass Opiode 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 Opiode bei Patienten mit Hypotonie, Prostatahypertrophie oder Urethralstenose angewendet werden.

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.

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 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).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Maltitol-Lösung. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose- Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält Gelborange S (E 110). Gelborange S kann allergische Reaktionen hervorrufen.

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

Kinder und Jugendliche

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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Buprenorphin/Naloxon sollte nicht zusammen angewendet werden mit:

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

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Buprenorphin/Naloxon zusammen mit:

- Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln.
Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden mit Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln erhöht wegen einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod. Dosis und Dauer der Anwendung begleitender Sedativa sind zu begrenzen (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 Arzneimitteln, anderen Opioidderivaten (z.B. Methadon, Analgetika und Antitussiva), bestimmten Antidepressiva, sedativen H1-Rezeptorantagonisten, Barbituraten, anderen Anxiolytika als Benzodiazepine, 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 bei Patienten, die Buprenorphin/Naloxon erhalten, ein Opioid-Vollagonist angewendet 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. Dies sind Opioid-Antagonisten, die die pharmakologischen Wirkungen von Buprenorphin blockieren können. Die gleichzeitige 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, kontraindiziert (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 auch für Norbuprenorphin gemessen. Patienten, die Suboxone erhalten, sind engmaschig zu überwachen und bedürfen bei kombinierter Anwendung mit starken CYP3A4-Hemmern (z. B. Protease-Hemmern wie 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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Buprenorphin/Naloxon bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Gegen Ende der Schwangerschaft kann Buprenorphin auch nach kurzer Anwendungsdauer eine Atemdepression beim Neugeborenen hervorrufen. Eine Langzeitanwen-

dung von Buprenorphin während der letzten drei Schwangerschaftsmonate kann zum Entzugssyndrom beim Neugeborenen führen (z. B. Hypertonie, neonataler Tremor, neonatale Agitation, Myoklonus oder Krampfanfälle). 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 Neugeborene am Ende der Schwangerschaft mehrere Tage lang überwacht werden, um dem Risiko einer Atemdepression oder eines Entzugssyndroms beim Neugeborenen vorzubeugen.

Zudem sollte die Anwendung von Buprenorphin/Naloxon während der Schwangerschaft durch den Arzt sorgfältig überprüft werden. Buprenorphin/Naloxon sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle 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 soll während der Behandlung mit Suboxone unterbrochen werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben eine Abnahme 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 einen geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, wenn es bei opioidabhängigen Patienten angewendet wird. Das Arzneimittel kann Benommenheit, Schwindelgefühl oder eine Beeinträchtigung des Denkens verursachen, insbesondere bei Therapieeinnahme und Dosisanpassung. Diese Wirkung kann sich verstärken, wenn es gleichzeitig mit Alkohol oder Arzneimitteln angewendet 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, Kopfschmerz, Übelkeit, Hyperhidrosis und Schmerzen). Bestimmte berichtete Fälle von

Krampfanfällen, Erbrechen, Diarrhoe und erhöhten Leberfunktionswerten wurden als schwerwiegend eingestuft.

Die häufigsten behandlungsbedingten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der sublingualen oder buccalen Anwendung von Buprenorphin/Naloxon waren eine orale Hypoästhesie und eine Rötung der Mundschleimhaut. Weitere behandlungsbedingte Nebenwirkungen, die von mehr als einem Patienten berichtet wurden, waren Obstipation, Glossodynie und Erbrechen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die während der Überwachung nach dem Inverkehrbringen gemeldet wurden, sind ebenfalls einbezogen.

Die Häufigkeit möglicher Nebenwirkungen, die unten aufgeführt sind, wird gemäß folgender Konvention definiert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In Fällen intravenösen Missbrauchs von Arzneimitteln sind einige Nebenwirkungen eher auf den Umstand des Missbrauchs als auf das Arzneimittel selbst zurückzuführen; dazu gehören lokale, manchmal septische Reaktionen (Abszess, Zellulitis). Eine potentiell schwerwiegende akute Hepatitis und

andere akute Infektionen, wie Pneumonie und Endokarditis, wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

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 Bun-

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

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Grippe, Infektion, Pharyngitis, Rhinitis	Harnwegsinfektion, Vaginalinfektion	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie, Leukozytose, Leukopenie, Lymphadenopathie, Thrombozytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	Anaphylaktischer Schock
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Verminderter Appetit, Hyperglykämie, Hyperlipidämie, Hypoglykämie	
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Angst, Depression, Verminderte Libido, Nervosität, Denken anomal	Abnorme Träume, Agitiertheit, Apathie, Depersonalisation, Arzneimittel-/Drogenabhängigkeit, Euphorische Stimmung, Feindseligkeit	Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Migräne, Vertigo, Hypertonie, Parästhesie, Somnolenz	Amnesie, Aufmerksamkeitsstörungen, Hyperkinesie, Krampfanfall, Sprachstörung, Tremor	Hepatische Enzephalopathie, Synkope
Augenerkrankungen		Amblyopie, Erkrankung des Tränenapparats	Konjunktivitis, Miosis, verschwommenes Sehen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Vertigo
Herzerkrankungen			Angina pectoris, Bradykardie, Myokardinfarkt, Palpitationen, Tachykardie	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie, Vasodilatation	Hypotonie	Orthostasesyndrom
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten	Asthma, Dyspnoe, Gähnen	Bronchospasmus, Atemdepression
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation, Übelkeit	Abdominalschmerz, Diarrhoe, Dyspepsie, Flatulenz, Rötung der Mundschleimhaut, Erbrechen	Orale Hypoästhesie, Glossodynie, Mundulzation, Ödeme im Mund, Mundschmerzen, orale Parästhesie, Zungenverfärbung	Glossitis, Stomatitis

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen		Leberfunktion anomal		Hepatitis, Akute Hepatitis, Ikterus, Lebernekrose, Hepatorenales Syndrom
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hyperhidrosis	Pruritus, Ausschlag, Urtikaria	Akne, Alopezie, Dermatitis exfoliativa, Trockene Haut, Raumforderung der Haut	Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Rückenschmerzen, Arthralgie, Muskelspasmen, Myalgie	Arthritis	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Anomalie des Urins	Albuminurie, Dysurie, Hämaturie, Nephrolithiasis, Harnretention	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Erektionsstörung	Amenorrhoe, Ejakulationsstörung, Menorrhagie, Metrorrhagie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Arzneimittelentzugs-syndrom	Asthenie, Brustkorbschmerz, Schüttelfrost, Fieber, Unwohlsein, Schmerz, periphere Ödeme	Hypothermie	Arzneimittelentzugs-syndrom des Neugeborenen
Untersuchungen		anomale Leberfunktionstests , verringertes Gewicht	Kreatinin im Blut erhöht	Transaminasen erhöht
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Verletzung	Hitzschlag, Vergiftung (Intoxikation)	

desinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: 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. Anzeichen einer Überdosierung können unter anderem Somnolenz, Amblyopie, Miosis, Hypotonie, Übelkeit, Erbrechen und/oder Sprachstörungen sein.

Behandlung

Es sind allgemeine unterstützende 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 Be-

hebung 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 intravenösen Infusionsraten sind dem Ansprechen des Patienten gemäß anzupassen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Buprenorphin ist ein partieller Opioid-Agonist/Antagonist, der an die μ - und κ - (Kappa)-Opioidrezeptoren des Gehirns bindet. Seine Wirksamkeit in der Erhaltungstherapie mit Opioiden beruht auf seiner Fähigkeit, langsam reversibel an die μ -Opioidrezeptoren zu binden, wodurch das Bedürfnis des abhän-

gigen Patienten nach Drogen über einen längeren Zeitraum minimiert werden kann.

Opioidagonistische *Ceiling*-Effekte wurden im Rahmen klinisch-pharmakologischer Studien bei Opioidabhängigen beschrieben.

Naloxon wirkt antagonistisch an den μ -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 Suboxone jedoch zu ausgeprägten opioidantagonistischen Wirkungen und zu Opioidentzugssymptomen, was einen intravenösen Missbrauch verhindert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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 Placebo und im Anschluss daran eine 48-wöchige Studie zur Sicherheit von Buprenorphin/Naloxon beinhaltete. In dieser Studie wurden 326 heroineabhängige Patienten randomisiert einer Behandlung mit entweder Buprenorphin/Naloxon 16 mg täglich oder Buprenorphin 16 mg täglich oder einem Placebo zugewiesen. Patienten, die einer der Verumgruppen zugewiesen wurden, erhielten zu Beginn der Therapie 8 mg Buprenorphin an Tag 1, da-

nach 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 einer 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

Heroinabhängigen 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.

In einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie erhielten 92 Patienten nach einer 7-tägigen *Run-In*-Phase mit Suboxone Sublingualtabletten entweder Suboxone Sublingualfilm oder Suboxone Sublingualtabletten. Es dauerte im Durchschnitt 4 Minuten, bis sich die Sublingualtabletten sichtbar aufgelöst hatten, und im Durchschnitt 3 Minuten, bis sich der Sublingualfilm aufgelöst hatte. Im Hinblick auf die Möglichkeit, sublingual angewendete Sublingualfilme wieder zu entfernen, wurde gezeigt, dass 30 Sekunden nach der Anwendung eines einzelnen Sublingualfilms keiner der Studienteilnehmer in der Lage war, den Sublingualfilm teilweise oder ganz zu entfernen. Wurden jedoch 2 oder mehr Schmelzfilme angewendet, war die Wahrscheinlichkeit größer, dass die Studienteilnehmer den Sublingualfilm nach 30 Sekunden teilweise oder ganz entfernen konnten. Es sollten nicht mehr als 2 Sublingualfilme gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

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 Buprenorphin-Plasmaspiegel stiegen mit ansteigender sublingual angewendeter Dosis Buprenorphin/Naloxon an. Die Buprenor-

phin-Plasmaspiegel wiesen eine große Variabilität zwischen den Patienten auf, aber bezogen auf den einzelnen Patienten war die Variabilität gering.

Siehe Tabelle 2 und Tabelle 3 auf Seite 8

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 Elimination von Buprenorphin verläuft bi- oder tri-exponentiell und die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit aus dem Plasma ist Tabelle 2 zu entnehmen.

Buprenorphin wird durch biliäre 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

Die mittleren Spitzenkonzentrationen von Naloxon im Plasma waren zu niedrig, um die

Tabelle 2: Pharmakokinetische Parameter (Mittelwert $\pm$ SD) von Buprenorphin und Naloxon nach sublingualer Anwendung von Suboxone Sublingualfilm

Pharmakokinetische Parameter	Suboxone Sublingualfilm-Dosis (mg)			
	2 mg/0,5 mg	4 mg/1 mg*	8 mg/2 mg	12 mg/3 mg
Buprenorphin				
C_{max} (ng/ml)	0,947 $\pm$ 0,374	1,40 $\pm$ 0,687	3,37 $\pm$ 1,80	4,55 $\pm$ 2,50
t_{max} (h) Median, (Min. – Max.)	1,53 (0,75 – 4,0)	1,50 (0,5; 3,0)	1,25 (0,75 – 4,0)	1,50 (0,5; 3,0)
AUC_{inf} (ng $\times$ h/ml)	8,654 $\pm$ 2,854	13,71 $\pm$ 5,875	30,45 $\pm$ 13,03	42,06 $\pm$ 14,64
$t_{1/2}$ (h)	33,41 $\pm$ 13,01	24,30 $\pm$ 11,03	32,82 $\pm$ 9,81	34,66 $\pm$ 9,16
Norbuprenorphin				
C_{max} (ng/ml)	0,312 $\pm$ 0,140	0,617 $\pm$ 0,311	1,40 $\pm$ 1,08	2,37 $\pm$ 1,87
t_{max} (h) Median, (Min. – Max.)	1,38 (0,5 – 8,0)	1,25 (0,5; 48,0)	1,25 (0,75 – 12,0)	1,25 (0,75; 8,0)
AUC_{inf} (ng $\times$ h/ml)	14,52 $\pm$ 5,776	23,73 $\pm$ 10,60	54,91 $\pm$ 36,01	71,77 $\pm$ 29,38
$t_{1/2}$ (h)	56,09 $\pm$ 31,14	45,96 $\pm$ 40,13	41,96 $\pm$ 17,92	34,36 $\pm$ 7,92
Naloxon				
C_{max} (ng/ml)	0,054 $\pm$ 0,023	0,0698 $\pm$ 0,0378	0,193 $\pm$ 0,091	0,238 $\pm$ 0,144
t_{max} (h) Median, (Min. – Max.)	0,75 (0,5 – 2,0)	0,75 (0,5; 1,5)	0,75 (0,5 – 1,25)	0,75 (0,50; 1,25)
AUC_{inf} (ng $\times$ h/ml)	0,137 $\pm$ 0,043	0,204 $\pm$ 0,108	0,481 $\pm$ 0,201	0,653 $\pm$ 0,309
$t_{1/2}$ (h)	5,00 $\pm$ 5,52	3,91 $\pm$ 3,37	6,25 $\pm$ 3,14	11,91 $\pm$ 13,80

* Es liegen keine Daten für den Sublingualfilm der Stärke 4 mg/1 mg vor; seine Zusammensetzung ist proportional zum Sublingualfilm der Stärke 2 mg/0,5 mg und er hat die gleiche Größe wie 2 Sublingualfilme der Stärke 2 mg/0,5 mg.

Tabelle 3: Veränderungen der pharmakokinetischen Parameter bei sublingual oder buccal angewendetem Suboxone Sublingualfilm im Vergleich zur Suboxone Sublingualtablette

Dosierung	Pharmakokinetische Parameter	Anstieg bei Buprenorphin			Pharmakokinetische Parameter	Anstieg bei Naloxon		
		Sublingual angewendeter Film im Vergleich zur Sublingualtablette	Buccal angewendeter Film im Vergleich zur Sublingualtablette	Buccal angewendeter Film im Vergleich zum sublingual angewendeten Film		Sublingual angewendeter Film im Vergleich zur Sublingualtablette	Buccal angewendeter Film im Vergleich zur Sublingualtablette	Buccal angewendeter Film im Vergleich zum sublingual angewendeten Film
1 × 2 mg/0,5 mg	C _{max}	22 %	25 %	-	C _{max}	-	-	-
	AUC _{0-last}	-	19 %	-	AUC _{0-last}	-	-	-
2 × 2 mg/0,5 mg	C _{max}	-	21 %	21 %	C _{max}	-	17 %	21 %
	AUC _{0-last}	-	23 %	16 %	AUC _{0-last}	-	22 %	24 %
1 × 8 mg/0,5 mg	C _{max}	28 %	34 %	-	C _{max}	41 %	54 %	-
	AUC _{0-last}	20 %	25 %	-	AUC _{0-last}	30 %	43 %	-
1 × 12 mg/3 mg	C _{max}	37 %	47 %	-	C _{max}	57 %	72 %	9 %
	AUC _{0-last}	21 %	29 %	-	AUC _{0-last}	45 %	57 %	-
1 × 8 mg/2 mg plus 2 × 2 mg/0,5 mg	C _{max}	-	27 %	13 %	C _{max}	17 %	38 %	19 %
	AUC _{0-last}	-	23 %	-	AUC _{0-last}	-	30 %	19 %

Anmerkung Nr. 1. '–' repräsentiert keine Veränderung, wenn die 90 %-Konfidenzintervalle für die geometrischen Mittelwertquotienten der C_{max}- und AUC_{0-last}-Werte innerhalb des Bereichs 80 % bis 125 % liegen.

Anmerkung Nr. 2. Für den Sublingualfilm der Stärke 4 mg/1 mg liegen keine Daten vor; er ist in seiner Zusammensetzung proportional zum Sublingualfilm der Stärke 2 mg/0,5 mg und hat die gleiche Größe wie 2 Sublingualfilme der Stärke 2 mg/0,5 mg.

Dosisproportionalität beurteilen zu können, und bei sieben von acht untersuchten Patienten, bei denen Naloxon-Plasmaspiegel über der Bestimmungsgrenze (0,05 ng/ml) vorlagen, war Naloxon später als 2 Stunden nach der Dosis nicht mehr nachzuweisen.

Es wurde kein Einfluss von Naloxon auf die Pharmakokinetik von Buprenorphin festgestellt, und sowohl Buprenorphin-Sublingualtabletten als auch der Buprenorphin/Naloxon-Sublingualfilm führten zu vergleichbaren Plasmakonzentrationen von Buprenorphin.

Verteilung

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

Biotransformation

Naloxon wird in der Leber, hauptsächlich 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 2 bis 12 Stunden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten zu älteren Patienten vor.

Nierenfunktionsstörung

Die renale Elimination spielt bei der Gesamt-Clearance von Buprenorphin/Naloxon eine relativ geringe Rolle (~ 30 %). Aufgrund 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 wurden in einer Anwendungsbeobachtungsstudie untersucht. Tabelle 4 fasst die Ergebnisse einer klinischen Studie zusammen, in der die Bioverfügbarkeit von Buprenorphin und Naloxon nach Anwendung einer Sublingualtablette von 2,0/0,5 mg Buprenorphin/Naloxon bei gesunden Probanden und bei Patienten mit unterschiedlichen Graden von Leberfunktionsstörungen untersucht wurde.

Siehe Tabelle 4

Insgesamt wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ein Buprenorphin-Anstieg im Blutplasma um das Dreifache verzeichnet, während der Naloxon-Spiegel im Blutplasma bei schwerer Leberfunktionsstörung 14-fach 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 Dosierung (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.

Tabelle 4: Auswirkungen von Leberfunktionsstörungen auf die pharmakokinetischen Parameter von Buprenorphin und Naloxon nach Anwendung von Suboxone (Veränderungen im Vergleich zu gesunden Probanden)

Pharmakokinetische Parameter	Leichte Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium A) (n = 9)	Mittelschwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium B) (n = 8)	Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium C) (n = 8)
Buprenorphin			
C _{max}	1,2-fache Erhöhung	1,1-fache Erhöhung	1,7-fache Erhöhung
AUC _{last}	Vergleichbar zur Kontrollgruppe	1,6-fache Erhöhung	2,8-fache Erhöhung
Naloxon			
C _{max}	Vergleichbar zur Kontrollgruppe	2,7-fache Erhöhung	11,3-fache Erhöhung
AUC _{last}	0,2-fache Erhöhung	3,2-fache Erhöhung	14,0-fache Erhöhung

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 mg/m²-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 (Ausrichtungs- und Schreckreflex) bei neugeborenen Ratten.

Die Verabreichung von Buprenorphin/Naloxon 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/m²-Basis). In allen Dosierungsgruppen wurde ein statistisch signifikanter Anstieg der Inzidenz benigner interstitieller Hodenadenome (Leydigzell-Tumor) festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Macrogol Maltitol-Lösung
 Limetten-Aroma, flüssig, natürlich Hypromellose
 Citronensäure Acesulfam-Kalium Natriumcitrat Gelborange S (E 110)
 Drucktinte Propylenglycol (E 1520)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Sublingualfilme sind einzeln in kindergesicherten Beuteln verpackt, die aus vier Verbundschichten aus Polyethylenterephthalat (PET), Polyethylen niedriger Dichte (LDPE), Aluminiumfolie und Polyethylen niedriger Dichte (LDPE) bestehen und an den Kanten verschweißt sind.

Packungsgrößen: 7 × 1, 14 × 1 und 28 × 1 Sublingualfilme.

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

Indivior Europe Limited 27 Windsor Place
 Dublin 2 Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Suboxone 2 mg/0,5 mg Sublingualfilm

EU/1/06/359/007 7 × 1 Sublingualfilm

EU/1/06/359/008 14 × 1 Sublingualfilm

EU/1/06/359/009 28 × 1 Sublingualfilm

Suboxone 4 mg/1 mg Sublingualfilm

EU/1/06/359/010 7 × 1 Sublingualfilm

EU/1/06/359/011 14 × 1 Sublingualfilm

EU/1/06/359/012 28 × 1 Sublingualfilm

Suboxone 8 mg/2 mg Sublingualfilm

EU/1/06/359/013 7 × 1 Sublingualfilm

EU/1/06/359/014 14 × 1 Sublingualfilm

EU/1/06/359/015 28 × 1 Sublingualfilm

Suboxone 12 mg/3 mg Sublingualfilm

EU/1/06/359/016 7 × 1 Sublingualfilm

EU/1/06/359/017 14 × 1 Sublingualfilm

EU/1/06/359/018 28 × 1 Sublingualfilm

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

26. September 2006

Datum der letzten Verlängerung:

16. September 2011

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2020

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt