

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Subutex 100 mg Depot-Injektionslösung in einer Fertigspritze
 Subutex 300 mg Depot-Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Subutex 100 mg Depot-Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze mit 0,5 ml Depot-Injektionslösung enthält 100 mg Buprenorphin.

Subutex 300 mg Depot-Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze mit 1,5 ml Depot-Injektionslösung enthält 300 mg Buprenorphin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Depot-Injektionslösung

Klare, visköse, farblose bis gelbe bis bernsteinfarbene Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Subutex ist für die Substitutionstherapie bei Opioidabhängigkeit im Rahmen medizinischer, sozialer und psychotherapeutischer Maßnahmen von Erwachsenen ab 18 Jahren bestimmt, die einer Suchtbehandlung wegen Opioidabhängigkeit zugestimmt haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Subutex darf nur durch medizinisches Fachpersonal angewendet werden.

Dosierung

Bei den Patienten sollte zunächst eine Therapieeinleitung und Stabilisierung erfolgen, während der sie eine Behandlung mit einem buprenorphinhaltigen Arzneimittel beginnen und mindestens 7 Tage lang eine Dosis erhalten, die einer Tagesdosis von 8 bis 24 mg trans mukosalem Buprenorphin entspricht. Dosierung und Einleitung der Therapie mit buprenorphinhaltigen Arzneimitteln sollte gemäß den Anweisungen in den entsprechenden Produktinformationen erfolgen.

Das empfohlene Dosierungsschema nach der Therapieeinleitung mit einem buprenorphinhaltigen Arzneimittel sind zwei monatliche Initialdosen von 300 mg Buprenorphin, gefolgt von 100 mg Buprenorphin einmal monatlich.

Eine Erhaltungsdosis von 300 mg Buprenorphin einmal monatlich kann bei Patienten in Betracht gezogen werden, die 100 mg Buprenorphin einmal monatlich vertragen, aber kein zufriedenstellendes klinisches Ansprechen zeigen, was durch selbstberichteten illegalen Opioidkonsum oder durch positive Urin-Drogenscreening-Ergebnisse für illegalen Opioidkonsum belegt wird.

Unter Berücksichtigung der langen Halbwertszeit sollte Subutex einmal pro Monat und mit einem Mindestabstand von 26 Tagen zwischen den einzelnen Injektionen angewendet werden. Die Höchstdosis beträgt 300 mg monatlich.

Umstellung von Patienten, die auf eine Langzeitbehandlung mit trans mukosalem Buprenorphin eingestellt sind

Patienten, die auf eine Langzeitbehandlung mit trans mukosalem Buprenorphin (8–24 mg/Tag) eingestellt und deren Krankheitssymptome unter Kontrolle sind, können direkt auf Subutex Depot-Injektionslösung umgestellt werden (für einen Vergleich der Steady-State-Plasmakonzentrationen von trans mukosalem Buprenorphin und Buprenorphin mit Depotwirkung siehe Abschnitt 5.2, Abbildung 1).

Ergänzendes Buprenorphin während der Therapieeinleitung

Die Patienten benötigen während der Therapieeinleitung mit Subutex in der Regel keine zusätzlichen Buprenorphin-Gaben. Sollte dennoch Bedarf bestehen, können kurzzeitig ergänzende Dosen von trans mukosalem Buprenorphin von nicht mehr als 8 mg/Tag verordnet werden.

Verpasste Dosierungen

Ein Patient, der eine Dosis verpasst, sollte die nächste Dosis so bald wie möglich erhalten. Es ist nicht zu erwarten, dass unvermeidbare, gelegentliche Verzögerungen bei der Anwendung von bis zu 2 Wochen eine klinisch signifikante Wirkung auf den Behandlungseffekt haben.

Beendigung der Therapie

Aufgrund der chronischen Natur von Opioidabhängigkeit sollte der Bedarf einer fortlaufenden Arzneimittel-gestützten Therapie in wiederkehrenden Abständen neu bewertet werden, wobei der klinische Status des Patienten bedacht werden sollte. Es gibt keine Empfehlung für die maximale Anwendungsdauer der Erhaltungstherapie.

Wenn die Behandlung mit Subutex abgebrochen wird, sollten die freisetzungverzögernden Eigenschaften beachtet (siehe Abschnitt 5.2) und der Patient für mehrere Monate auf Entzugsanzeichen und -symptome hin überwacht und entsprechend behandelt werden (siehe Abschnitt 5.2). Nach Erreichen eines Steady-State können Patienten, welche die Behandlung mit Subutex beenden, für 12 Monate oder länger nachweisbare Buprenorphinspiegel im Plasma und Urin aufweisen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Buprenorphin bei Patienten ab 65 Jahren ist nicht erwiesen.

Aufgrund möglicher Einschränkungen der Leber-, Nieren- oder Herzfunktion und einer Begleiterkrankung oder einer anderen medikamentösen Therapie bei älteren Patienten sollte die Entscheidung zur Verordnung von Subutex bei Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, mit Vorsicht getroffen werden, und diese Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Toxizität oder Überdosierung überwacht werden.

Leberfunktionsstörung

Die Plasmaspiegel sind bei mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Personen erhöht (siehe Abschnitt 5.2). Subutex sollte bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Ab-

schnitte 4.4 und 5.2). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von Toxizität oder Überdosierung zu überwachen, die durch erhöhte Buprenorphinspiegel verursacht werden (siehe Abschnitt 4.4). Subutex ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Buprenorphin-Dosis erforderlich. Bei 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 Subutex bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Subutex sollte bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Nur zur subkutanen Anwendung im Abdominalbereich. Subutex darf nicht intravenös, intramuskulär oder intradermal angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Subutex darf nur durch subkutane Injektion in die Bauchregion und nur von medizinischem Fachpersonal angewendet werden. Für jede Injektion sollte nur die in der Packung enthaltene Fertigspritze und Sicherheitskanüle verwendet werden. Um Hautirritationen zu vermeiden, sollte die Injektionsstelle im Bauchbereich abgewechselt werden und es sollten alle vier Quadranten des Abdomens genutzt werden, vorausgesetzt es ist ausreichend Unterhautgewebe vorhanden.

Subutex sollte mindestens 15 Minuten vor der Anwendung am Patienten aus dem Kühlschrank genommen werden, damit es Raumtemperatur erreichen kann. Den Aluminiumbeutel erst öffnen, wenn der Patient zu seinem Termin erschienen ist.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff 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) für die Behandlung von Alkohol- oder Opioidabhängigkeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Risiko von schweren Schäden oder Tod bei falscher Anwendung

Subutex darf nicht intravenös, intramuskulär oder intradermal angewendet werden. Die intravenöse Injektion stellt ein signifikantes Risiko für schwere Schäden oder Tod dar, da Subutex bei Kontakt mit Körperflüssigkeiten eine feste Masse bildet. Verschlüsse, lokale Gewebeschäden und thromboembolische Ereignisse einschließlich lebensbedrohlicher Lungenembolie können bei der intravenösen Anwendung entstehen.

Eine versehentliche intramuskuläre oder intradermale Anwendung kann die Wahrscheinlichkeit von schwerwiegenden Reaktionen an der Injektionsstelle erhöhen. Die in einigen Fallberichten nach der Markteinführung beschriebenen Reaktionen an der Injektionsstelle umfassten Abszess, Ulzeration und Nekrose. In einigen Fällen führten sie zur operativen Entfernung des Depots, zu einem Debridement, einer Antibiotika-Behandlung und zum Absetzen von Subutex. Schwerwiegende Reaktionen an der Injektionsstelle sind entsprechend abzuklären und zu behandeln. Die Injektionstechniken sind sorgfältig zu überprüfen (es wird auf die Informationen für medizinisches Fachpersonal in der Gebrauchsinformation verwiesen).

Nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch und Missbrauch

Buprenorphin kann ähnlich wie andere legale oder illegale Opiode missbräuchlich oder nicht bestimmungsgemäß angewendet werden. Risiken einer missbräuchlichen oder nicht bestimmungsgemäßen Anwendung sind z. B. Überdosierung, Verbreitung von hämatogen übertragenen viralen oder lokalen Infektionen, Atemdepression und Leberschädigung. Eine missbräuchliche Anwendung von Buprenorphin durch eine andere Person, als den vorgesehenen Patienten, beinhaltet außerdem das Risiko neuer Drogenabhängiger, die Buprenorphin als Hauptdroge missbrauchen, und kann entstehen, wenn das Arzneimittel zum illegalen Gebrauch in Umlauf gebracht oder wenn es nicht genügend gegen Diebstahl gesichert wird.

Es besteht das Risiko, dass ein Patient, der eine zu niedrige Dosis Buprenorphin erhält, wegen unkontrollierter Entzugssymptome mit einer Selbstbehandlung mit Opioiden, Alkohol oder sonstigen Sedativa/Hypnotika, insbesondere Benzodiazepinen, reagiert.

Subutex wird als Lösung injiziert. Nach der Injektion erzeugt das Polyglactin-Polymer ein buprenorphinhaltiges Depot. Nach der anfänglichen Depotbildung wird Buprenorphin durch Diffusion und biologischen Abbau des Depots freigesetzt. Während der Behandlung sollte nachweislich klinisch überwacht werden, dass an der Injektionsstelle keine Manipulation oder ein Versuch, das Depot zu entfernen, erfolgt. Außerdem verbleibt nach der Anwendung eine geringe Menge von Subutex in der Kanüle und Fertigspritze, welche angemessen entsorgt werden muss.

Schmerzmanagement

Unter der Behandlung mit Subutex können Situationen auftreten, in denen die Patienten eine akute Schmerztherapie oder eine Anästhesie (einschließlich regionaler/lokaler Anästhesie) benötigen. Patienten, die Subutex erhalten, sollten, wenn irgend möglich, mit einem Nicht-Opioid-Analgetikum behandelt werden. Patienten, die eine Opioidtherapie gegen Schmerzen benötigen, dürfen mit einem hoch affinen Opioid-Vollagonist-Analgetikum mit besonderer Beachtung der Atemfunktion unter der Aufsicht von medizinischem Fachpersonal behandelt werden. Unter Umständen sind zur Erzielung einer analgetischen Wirkung höhere Dosen erforderlich. Deshalb besteht ein höheres

Toxizitätspotenzial durch die Anwendung von Opioiden. Die Opioidtherapie sollte durch Personen erfolgen, die speziell in der Gabe von Anästhetika und in der Behandlung der Wirkungen von starken Opioiden auf die Atmung geschult sind, vor allem im Einsatz und Aufrechterhaltung von offenen Atemwegen und künstlicher Beatmung.

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass es wichtig ist, ihre Familienmitglieder und enge Freunde für den Notfall zu informieren, dass diese das behandelnde medizinische Fachpersonal oder die Notärzte über die körperliche Opioidabhängigkeit des Patienten und die Behandlung mit Subutex aufklären.

Die obigen Anweisungen gelten auch für jeden Patienten, der innerhalb der letzten 6 Monate die Behandlung mit Subutex beendet haben.

Schlafbezogene Atmungsstörungen

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

Atemdepression

Es wurden Todesfälle infolge von Atemdepression beschrieben, insbesondere bei kombinierter Anwendung von Buprenorphin mit Benzodiazepinen (siehe Abschnitt 4.5) oder wenn Buprenorphin nicht gemäß der Produktinformation angewendet wurde. Todesfälle wurden auch in Zusammenhang mit der gleichzeitigen Anwendung von Buprenorphin und anderen zentral dämpfenden Mitteln, wie z. B. Alkohol, Gabapentinoiden (wie Pregabalin und Gabapentin) und anderen Opioiden, berichtet. Die Patienten sind vor den potenziellen Gefahren der Selbstbehandlung mit Benzodiazepinen oder anderen zentral dämpfenden Mitteln während der Behandlung mit Subutex zu warnen. Bei Anwendung von Buprenorphin bei Kindern oder nicht opioidabhängigen Personen, die keine Toleranz gegenüber den Wirkungen von Opioiden haben, kann eine möglicherweise schwerwiegende und tödliche Atemdepression auftreten.

Subutex sollte bei Patienten mit respiratorischer Insuffizienz (wie z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Asthma bronchiale, *Cor pulmonale*, eingeschränkte Atemreserve, Hypoxie, Hyperkapnie, vorbestehende Atemdepression oder Kyphoskoliose) mit Vorsicht angewendet werden.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Subutex und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Anwendung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Anwendung von

Subutex zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis für Benzodiazepine und zentral dämpfende Arzneimittel angewendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein.

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

ZNS-Depression

Buprenorphin kann Benommenheit hervorrufen, insbesondere wenn es zusammen mit Alkohol oder zentral dämpfenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen, Tranquilizern, Sedativa oder Hypnotika eingenommen wird (siehe Abschnitte 4.5 und 4.7). Während der Behandlung mit Subutex dürfen keine alkoholischen Getränke oder alkoholhaltigen Arzneimittel eingenommen werden. Die gleichzeitige Anwendung von zentral dämpfenden Arzneimitteln, anderen Opioidderivaten (Analgetika und Antitussiva), bestimmten Antidepressiva, sedativen H₁-Rezeptorantagonisten, Barbituraten, Anxiolytika, Neuroleptika, Clonidin und verwandten Substanzen erfordert ärztliche Überwachung.

Serotoninsyndrom

Die gleichzeitige Anwendung von Subutex mit anderen serotonergen Arzneimitteln wie MAO-Hemmern, selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors, SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (Serotonin Norepinephrine Re-Uptake Inhibitors, SNRI) oder trizyklischen Antidepressiva kann zu einem Serotoninsyndrom, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, führen (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn eine gleichzeitige Behandlung mit anderen serotonergen Arzneimitteln klinisch angezeigt ist, wird eine sorgfältige Beobachtung des Patienten empfohlen, insbesondere bei Behandlungsbeginn und Dosiserhöhungen.

Die Symptome des Serotoninsyndroms umfassen unter anderem Veränderungen des Gemütszustandes, autonome Instabilität, neuromuskuläre Auffälligkeiten und/oder gastrointestinale Symptome.

Wenn ein Serotoninsyndrom vermutet wird, sind je nach der Schwere der Symptome eine Dosisverringerung oder das Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

Abhängigkeit (Entzugsanzeichen und -symptome)

Buprenorphin ist ein partieller Agonist, der an die μ -Rezeptoren bindet. Die Langzeit-Anwendung führt zu einer Abhängigkeit vom Opioid-Typ. Tierexperimentelle Studien sowie die klinische Erfahrung zeigen, dass Buprenorphin zu einer Abhängigkeit führen kann, allerdings in geringerem Maß als bei vollen Agonisten (z. B. Morphin). Ein plötzlicher Abbruch der Behandlung oder eine Dosisreduktion kann Entzugssymptome hervorrufen, die in der Regel leichter sind als bei vollen Agonisten. Angesichts der langen Halbwertszeit von Subutex (43 bis 60 Tage) ist zu erwarten, dass mögliche Entzugsanzeichen

chen und -symptome verspätet auftreten. Im Monat nach dem Abbruch der Behandlung mit Subutex wurden keine Entzugsanzeichen und -symptome beobachtet.

Patienten, bei denen die Behandlung mit Subutex beendet wird, sollten noch mehrere Monate lang auf Entzugsanzeichen und -symptome hin überwacht und entsprechend behandelt werden.

Beschleunigt einsetzendes Opioidentzugssyndrom

Es ist wichtig, sich zu Beginn der Behandlung mit Subutex über das partiell agonistische Wirkungsprofil von Buprenorphin im Klaren zu sein. Buprenorphin-haltige Arzneimittel können bei opiatabhängigen Patienten zum beschleunigten Eintreten von Entzugssymptomen führen, insbesondere, wenn sie angewendet werden, bevor die agonistischen Wirkungen der jüngsten Opioidaufnahme abgeklungen sind. Vergewissern Sie sich, dass bei den Patienten vor der subkutanen Injektion von Subutex eine Einleitung der Behandlung mit einem buprenorphinhaltigen Arzneimittel erfolgt ist. Um einen beschleunigt einsetzenden Entzug zu vermeiden, sollte die Einleitung der Behandlung dann erfolgen, wenn objektive Anzeichen und Symptome eines leichten bis mittelschweren Entzugs erkennbar sind (siehe Abschnitt 4.2).

Hepatitis und hepatische Ereignisse

In den zulassungsrelevanten klinischen Studien zu Subutex wurden keine Fälle von schweren oder akuten Leberschäden beobachtet, die auf eine schwere Arzneimittel-induzierte Hepatotoxizität hindeuten. Obgleich zeitweise erhöhte ALT- und AST-Werte sowie vereinzelt Bilirubinanstiege auftraten, lagen in den meisten Fällen gleichzeitig noch andere Faktoren für erhöhte Leberenzymwerte vor, wie z. B. Hepatitis C, chronischer Alkoholkonsum oder eine Vorgeschichte mit alkoholbedingter Hepatitis/Pankreatitis oder erhöhte Leberwerte beim Screening und/oder zu Studienbeginn. In klinischen Studien und Nebenwirkungsberichten nach Markteinführung wurden bei Opioidabhängigen Fälle von akuter Leberschädigung nach der sublingualen Anwendung von Buprenorphin beschrieben. Das Spektrum der abnormen Veränderungen reicht von passagieren asymptomatischen Erhöhungen der Lebertransaminasen bis hin zu dokumentierten Fällen von zytolytischer Hepatitis, Leberversagen, Lebernekrose, hepatorenalem Syndrom sowie hepatischer Enzephalopathie und Tod. In vielen Fällen könnten vorbestehende Abweichungen der Leberenzymwerte, eine genetische Erkrankung, Infektionen mit dem Hepatitis-B oder Hepatitis-C Virus, Alkoholmissbrauch, Anorexie, gleichzeitige Anwendung von anderen potentiell hepatotoxischen Arzneimitteln oder die fortbestehende intravenöse Anwendung von Arzneimitteln ursächlich sein oder dazu beitragen. Vor der Verordnung von Subutex 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

Drogenabusus zu verhindern. Bei Fortführung der Therapie ist die Leberfunktion engmaschig zu überwachen.

Es wird empfohlen, vor Beginn der Therapie grundlegende Leberfunktionstests durchzuführen und den Status der Virushepatitis zu dokumentieren. Bei allen Patienten sollten in regelmäßigen Abständen Leberfunktionstests vorgenommen werden.

Leberfunktionsstörung

Der Einfluss einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Subutex Depot-Injektionslösung wurde nicht untersucht. Die Wirkungen einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von sublingualen Buprenorphin wurden in einer klinischen Studie untersucht. Da Buprenorphin überwiegend in der Leber metabolisiert wird, wurden bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung höhere Plasmaspiegel von Buprenorphin festgestellt als bei gesunden Personen (siehe Abschnitt 5.2). Subutex sollte bei Patienten mit vorbestehender mittelschwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden, da die Buprenorphinplasmaspiegel nicht rasch gesenkt werden können. Subutex ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung oder Patienten, die während der Behandlung mit Subutex mittelschwere bis schwere Leberfunktionsstörungen entwickeln, sollten mehrere Monate lang auf Anzeichen und Symptome einer Toxizität oder Überdosierung überwacht werden, die durch erhöhte Buprenorphinspiegel verursacht werden. Die Leberfunktion sollte während der Behandlung regelmäßig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Die Elimination über die Niere spielt eine relativ geringe Rolle (~ 30 %) bei der Gesamtausscheidung von Buprenorphin und dessen Metaboliten. Daher ist keine Dosisanpassung aufgrund der Nierenfunktion erforderlich. Die Metaboliten von Buprenorphin akkumulieren bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Bei der Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance (Cl_{cr}) < 30 ml/min) ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

In klinischen Studien mit Subutex waren keine Patienten mit Nierenfunktionsstörungen beteiligt.

Kardiale Elektrophysiologie

Es hat sich gezeigt, dass buprenorphinhaltige Arzneimittel mit einer QTc-Verlängerung in Zusammenhang stehen.

QTc-Befunde aus zulassungsrelevanten klinischen Studien zu Subutex lieferten keine Anhaltspunkte für eine Buprenorphin-induzierte QTc-Verlängerung (siehe Abschnitt 5.1 Kardiale Elektrophysiologie).

Eine besonders sorgfältige medizinische Überwachung kann in folgenden Fällen erforderlich sein:

- Patienten mit nachweislichen oder vermuteten EKG-Veränderungen (Verlängerung des QT-Intervalls im EKG) oder einem Ungleichgewicht des Elektrolythaushalts, vor allem Kaliummangel (Hypokaliämie);

- Eine klinisch signifikante Verringerung der Herzfrequenz (Bradykardie) sowie
- Eine Behandlung mit bestimmten Arzneimitteln gegen Arrhythmie (Antiarrhythmika der Klassen I und III).

Allgemeine Warnhinweise für die Anwendung von Opioiden

Opiode können bei ambulant behandelten Patienten eine orthostatische Hypotonie verursachen.

Opiode können zu einem erhöhten Liquordruck führen, der Krampfanfälle verursachen kann, sodass 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.

Suizidversuche mit Opioiden, vor allem in Kombination mit trizyklischen Antidepressiva, Alkohol und weiteren auf das ZNS einwirkenden Stoffen, sind Bestandteil des klinischen Zustandsbildes der Substanzabhängigkeit. Individuelle Evaluation und Behandlungsplanung, die eine stationäre Versorgung einschließen kann, sollten bei Patienten in Betracht gezogen werden, die trotz angemessener pharmakotherapeutischer Intervention unkontrollierten Drogenkonsum und persistierendes, stark gefährdetes Verhalten zeigen.

Zum Drogen-Screening sollten in regelmäßigen Zeitabständen Urintests durchgeführt werden.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Subutex Depot-Injektionslösung durchgeführt.

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Subutex zusammen mit:

Alkoholischen Getränken oder alkoholhaltigen Arzneimitteln

Subutex sollte nicht zusammen mit alkoholischen Getränken oder Alkohol enthaltenden Arzneimitteln angewendet werden, da Alkohol die sedative Wirkung von Buprenorphin verstärkt und das Risiko von Atemdepression, starker Sedierung, Koma und Tod erhöht (siehe Abschnitt 4.7).

Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln

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

Gabapentinoide

Diese Kombination kann aufgrund von Atemdepression zum Tod führen. Die Dosierungen müssen daher genau überwacht werden, und in Fällen, in denen die Gefahr eines Missbrauchs besteht, muss diese Kombination vermieden werden. Die Patienten sollten davor gewarnt werden, Gabapentinoide (z. B. Pregabalin und Gabapentin) gleichzeitig mit diesem Arzneimittel anzuwenden, und nur auf Anweisung ihres Arztes zu verwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Andere zentral dämpfende Arzneimittel, andere Opioidderivate (z. B. Methadon, Analgetika und Antitussiva), bestimmte Antidepressiva, sedative H₁-Rezeptorantagonisten, Barbiturate, andere Anxiolytika als Benzodiazepine, Neuroleptika, Clonidin und verwandte 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.

Opioidanalgetika: Es kann schwierig sein, eine ausreichende Analgesie zu erreichen, wenn bei Patienten, die Buprenorphin 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 (siehe Abschnitt 4.4 „Schmerzmanagement“).

Naltrexon und Nalmefen

Naltrexon und Nalmefen sind Opioidantagonisten, die die pharmakologischen Wirkungen von Buprenorphin blockieren können. Bei opiatabhängigen Patienten, die mit Buprenorphin behandelt werden, können die Antagonisten Naltrexon und Nalmefen zum plötzlichen Einsetzen anhaltender und starker Opioidentzugssymptome führen. Bei Patienten, die mit Naltrexon oder Nalmefen behandelt werden, können die beabsichtigten therapeutischen Wirkungen der Buprenorphingabe durch Naltrexon und Nalmefen blockiert werden.

Serotonerge Arzneimittel

Serotonerge Arzneimittel wie MAO-Hemmer, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors, SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederauf-

nahememmer (Serotonin Norepinephrine Re-Uptake Inhibitors, SNRI) oder trizyklische Antidepressiva, da das Risiko eines Serotoninsyndroms, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, erhöht ist (siehe Abschnitt 4.4).

Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer)

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

CYP3A4-Inhibitoren

Die Wirkungen von gleichzeitig angewendeten CYP3A4-Inhibitoren auf die Buprenorphin-Exposition bei Patienten, die mit Subutex behandelt wurden, sind nicht untersucht worden, und die Wirkungen sind möglicherweise von der Art der Anwendung abhängig. Eine Interaktionsstudie zu sublingualem Buprenorphin mit Ketoconazol (einem potenten CYP3A4-Inhibitor) führte zu einer erhöhten C_{max} und AUC von Buprenorphin (um etwa 50 % bzw. 70 %) und, in geringerem Maße, des Metaboliten Norbuprenorphin. Da die Injektion von Buprenorphin First-Pass-Effekte vermeidet, wird erwartet, dass CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Protease-Inhibitoren wie Ritonavir, Nelfinavir oder Indinavir; Azol-Antimykotika wie Ketoconazol, Fluconazol oder Itraconazol; Makrolid-Antibiotika oder Grapefruitsaft) bei Anwendung zusammen mit der Subutex Depot-Injektion eine geringere Wirkung auf den Metabolismus von Buprenorphin haben, als bei Anwendung zusammen mit sublingualem Buprenorphin. Bei der Umstellung von sublingualem Buprenorphin auf Subutex müssen Patienten, die eine Dauerbehandlung mit einem CYP3A4-Inhibitor erhalten, möglicherweise überwacht werden, um sicherzustellen, dass die Buprenorphin-Plasmaspiegel ausreichend sind. Patienten, die bereits mit Subutex behandelt werden und eine Behandlung mit einem CYP3A4-Inhibitor beginnen, sollten auf Anzeichen und Symptome einer Überdosierung überwacht werden. Wenn ein Patient gleichzeitig mit Subutex und einem CYP3A4-Hemmer behandelt wird und die Einnahme des CYP3A4-Hemmers abbricht, muss der Patient auf Entzugserscheinungen überwacht werden.

CYP3A4-Induktoren

Die Wirkungen von gleichzeitig angewendeten CYP3A4-Induktoren auf die Buprenorphin-Exposition von Patienten, die mit Subutex behandelt wurden, sind nicht untersucht worden. CYP3A4-Induktoren können den Metabolismus von Buprenorphin erhöhen, was zu verminderten Buprenorphin-Spiegeln führt. Da die Injektion von Buprenorphin First-Pass-Effekte vermeidet, wird erwartet, dass CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin oder Rifampicin) bei Anwendung zusammen mit der Subutex Depot-Injektion eine geringere Wirkung auf den Metabolismus von Buprenorphin haben, als bei Anwendung zusammen mit sublingualem Buprenorphin. Bei der Umstellung von sublingualem Buprenorphin auf Subutex müssen Patienten, die eine Dauerbehandlung mit einem CYP3A4-Induktor erhalten, überwacht werden, um sicherzustellen, dass die Buprenorphin-Plas-

maspiegel ausreichend sind. Patienten, die bereits mit Subutex behandelt werden und eine Behandlung mit einem CYP3A4-Inhibitor beginnen, sollten auf Entzugsanzeichen und -symptome überwacht werden. Wenn ein Patient gleichzeitig mit Subutex und einem CYP3A4-Induktor behandelt wird und die Einnahme des CYP3A4-Induktors abbricht, muss der Patient auf Symptome von Überdosierung überwacht werden.

UGT1A1-Inhibitoren

UGT1A1-Inhibitoren können die systemische Exposition von Buprenorphin beeinflussen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Über die Anwendung von Buprenorphin in der Schwangerschaft liegen bislang nur begrenzte Erfahrungen vor. Tierexperimentelle Studien mit Subutex haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, die hauptsächlich auf den sonstigen Bestandteil N-Methyl-2-Pyrrolidon (NMP) zurückzuführen ist (siehe Abschnitt 5.3).

Während der Schwangerschaft darf Subutex nicht angewendet werden, es sei denn, die Behandlung mit Buprenorphin ist aufgrund des klinischen Zustandes der Patientin erforderlich.

Buprenorphin überwindet leicht die Plazentaschranke und kann beim Neugeborenen eine Atemdepression hervorrufen. Eine Langzeitanwendung von Buprenorphin während der Schwangerschaft 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 Tagen nach der Geburt auf. Wegen der langen Halbwertszeit von Buprenorphin sollte am Ende der Schwangerschaft eine mehrtägige Überwachung des Neugeborenen in Betracht gezogen werden, um dem Risiko einer Atemdepression oder eines Entzugssyndroms beim Neugeborenen vorzubeugen. Opioidabhängige Frauen, die eine Erhaltungstherapie mit Buprenorphin erhalten, benötigen während der Wehen möglicherweise eine zusätzliche Analgesie. Die Anwendung von Buprenorphin vor der Entbindung kann zu einer Atemdepression beim Neugeborenen führen. Neugeborene sind genau auf Anzeichen einer Atemdepression zu überwachen.

Stillzeit

Buprenorphin und seine Metaboliten werden in die Muttermilch ausgeschieden.

Vorsicht ist geboten, wenn Subutex bei einer stillenden Frau angewendet wird. Der Nutzen des Stillens für die Entwicklung und Gesundheit des Kinds sollten zusammen mit dem klinischen Bedarf der Mutter für Subutex und jeglichen möglichen unerwünschten Wirkungen des Arzneimittels oder der zugrundeliegenden mütterlichen Erkrankung auf das gestillte Kind in Betracht gezogen werden. Stillenden Frauen, die Buprenorphin enthaltende Arzneimittel einnehmen, ist zu raten, das Kind auf verstärkte Schläfrigkeit und Atembeschwerden zu beobachten.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Buprenorphin auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien mit Buprenorphin wurden schädliche Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Subutex hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, wenn es bei opioidabhängigen Patienten angewendet wird. Subutex kann Benommenheit, Schwindel oder eine Beeinträchtigung des Denkens verursachen, insbesondere während der 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, gefährliche Maschinen zu bedienen, einschließlich Fahrzeuge zu führen, bis sie einigermaßen sicher sein können, dass die

Buprenorphin-Behandlung ihre Fähigkeit, solche Tätigkeiten auszuführen, nicht beeinträchtigt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen, die im Rahmen zulassungsrelevanter klinischer Studien mit Subutex beobachtet wurden, entsprach derjenigen für Buprenorphin Sublingualtabletten, mit Ausnahme der Beschwerden am Verabreichungsort (Erythem, Verhärtung, Schmerz und Juckreiz).

Liste der Nebenwirkung in Tabellenform

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen aufgrund einer Buprenorphin Therapie sind im Folgenden tabellarisch dargestellt. Die Tabelle basiert auf Nebenwirkungen, die während klinischer Studien und/oder nach Markteinführung berichtet wurden.

Alle Nebenwirkungen werden nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die Häufigkeit von berichteten Nebenwirkungen bei der Anwendung nach Markteinführung kann nicht bestimmt werden, da sie aus Spontanmeldungen stammen. Folglich wird die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen als „nicht bekannt“ bezeichnet.

Siehe Tabelle

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Bronchitis, Infektion, Influenza Pharyngitis, Rhinitis	Zellulitis an der Injektionsstelle* Infektion an der Injektionsstelle*	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Lymphadenopathie		
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktischer Schock, angioneurotisches Ödem (Quincke-Ödem)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitlosigkeit		
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Unruhe, Angst, Depression, Feindseligkeit, Nervosität, Benommenheit, Paranoia, anomales Denken	Halluzinationen	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Lethargie*, Sedierung* Vertigo, Schwindel, Hypertonie, Migräne, Parästhesie, Somnolenz Synkope, Tremor		
Augenerkrankungen		Lakrimationstörung, Mydriasis		
Herzerkrankungen		Verlängerung des QT-Intervalls im EKG, Palpitationen		
Gefäßerkrankungen		Orthostatischer Blutdruckabfall, Vasodilatation		

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Nasenfluss, Husten, Dyspnoe, Gähnen	Atemdepression	Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Obstipation, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Gastrointestinale Störungen, Flatulenz, Zahnerkrankungen, Erbrechen, Bauchschmerzen		
Leber- und Gallenerkrankungen			Hepatische Nekrose, Hepatitis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hyperhidrosis	Hautausschlag		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Muskelspasmen, Myalgie, Nackenschmerzen		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Dysmenorrhoe		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, Arzneimittelentzugssyndrom, Schmerzen	Müdigkeit* Erythem an der Injektionsstelle* Verhärtung an der Injektionsstelle* Schmerzen an der Injektionsstelle* Juckreiz an der Injektionsstelle* Brustschmerzen, Schüttelfrost, Unwohlsein, Periphere Ödeme, Pyrexie	Bluterguss an der Injektionsstelle* Schwellung an der Injektionsstelle*	
Untersuchungen		Erhöhte Leberenzyme*†		

* Nebenwirkungen in zulassungsrelevanten klinischen Studien von Subutex Depot-Injektionslösung

† Der Begriff "erhöhte Leberenzyme" beinhaltet Erhöhungen von ALT, AST, GGT, alkalischer Phosphatase und/oder Bilirubin. Es gab keine Fälle von schwerer arzneimittelinduzierter Leberschädigung.

Beschreibung weiterer ausgewählter Nebenwirkungen

Die nachfolgende Zusammenfassung enthält weitere unerwünschte Ereignisse, die nach dem Inverkehrbringen gemeldet wurden und andere buprenorphinhaltige Arzneimittel betreffen und als schwerwiegend oder anderweitig als beachtenswert angesehen werden:

Bei Patienten mit ausgeprägter Drogenabhängigkeit kann die initiale Gabe von Buprenorphin zu einem Arzneimittelentzugssyndrom führen, das dem für Naloxon beschriebenen Entzugssyndrom ähnlich ist, wenn es angewendet wird, bevor die agonistischen Wirkungen, die ein vor kurzem stattgefundenen Opiatgebrauch oder -missbrauch ausgelöst hat, abgeklungen sind (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Ein neonatales Arzneimittelentzugssyndrom ist bei Neugeborenen berichtet worden,

deren Mütter während der Schwangerschaft Buprenorphin erhalten hatten. Dieses Syndrom kann leichter und langwieriger sein als ein durch μ -Opioid-Vollagonisten bedingtes Entzugssyndrom. Die Art des Syndroms kann in Abhängigkeit von der Vorgeschichte des Drogenkonsums der Mutter variieren (siehe Abschnitt 4.6).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Das Risiko einer Überdosierung besteht sowohl bei Patienten als auch bei Personen, die nicht in Behandlung sind, aber durch Missbrauch oder versehentliche Exposition mit dem Arzneimittel in Kontakt kommen.

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 kann (siehe Abschnitt 4.4). Zu den ersten Symptomen einer akuten Überdosierung können auch übermäßiges Schwitzen, Somnolenz, Miosis, Hypotension, Übelkeit, Erbrechen und/oder Sprachstörungen zählen.

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 und die verzögerte Wirkstofffreisetzung aus Subutex 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. Infusionsraten sind dem Ansprechverhalten des Patienten gemäß anzupassen.

Ärzte sollten die potenzielle Rolle und den Beitrag von Buprenorphin, anderen Opioiden und anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln bei der klinischen Präsentation eines Patienten in Betracht ziehen.

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: N07BC01

Wirkmechanismus

Buprenorphin ist ein partieller Agonist am μ -Opioidrezeptor und ein Antagonist am Kappa-Opioidrezeptor. Seine Wirksamkeit bei der Opioid-Erhaltungstherapie wird seinen langsam reversiblen Eigenschaften an den μ -Opioidrezeptoren zugeschrieben, wodurch das Bedürfnis des opioidabhängigen Patienten nach Opioiden über einen längeren Zeitraum minimiert werden kann.

Pharmakodynamische Wirkungen

Kardiale Elektrophysiologie

Serielle EKGs wurden nach einer Einzeldosis und im Steady-State erhoben, um die Wirkung von Subutex auf das QT-Intervall in fünf

klinischen Studien einschließlich der Phase 3 Studie zu bewerten. In der Phase 3 Studie zeigten sieben Patienten zu jedem Zeitpunkt einen Anstieg gegenüber des Ausgangs-QTc von mehr als 60 msec [2/203 Probanden (1,0 %) in der 300 mg/100 mg Gruppe und 5/201 Probanden (2,0 %) in der 300 mg/300 mg-Gruppe], und ein Proband in der 300 mg/300 mg-Gruppe hatte einen QTc von mehr als 500 msec.

Diese QTc-Befunde waren alle sporadisch und vorübergehend und keiner führte zu einem abweichenden ventrikulären Rhythmus. Die Überprüfung der Daten von EKG und Nebenwirkungen lieferte keinen Hinweis auf eine durch Buprenorphin induzierte QT-Verlängerung, Synkope, Krampfanfall, ventrikuläre Tachykardie oder Fibrillation.

Eine pharmakokinetische/pharmakodynamische Analyse von QT-Daten und Buprenorphin-Plasmakonzentrationen von über 11.900 EKG-Aufzeichnungen bei über 1.100 Patienten mit Opioidabhängigkeit, die mit Subutex in Dosen von 20 bis 300 mg behandelt wurden, zeigte eine nicht-positive Steigung, was keine konzentrationsabhängige QTc Intervallverlängerung nahelegte.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Subutex zur Behandlung von Opioidabhängigkeit wurde in einer zulassungsrelevanten, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Phase 3 Studie über 24 Wochen an behandlingssuchenden Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Opioidabhängigkeit evaluiert. In dieser Studie wurden 504 Patienten randomisiert einem der folgenden Dosierungsschemata zugeteilt: 6 Dosen zu 300 mg einmal monatlich (300/300 mg; 201 Patienten), 2 Dosen zu 300 mg einmal monatlich, gefolgt von 4 Dosen zu 100 mg Dosen einmal monatlich (300/100 mg; 203 Patienten) oder 6 subkutane Injektionen eines Placebos mit gleichem Volumen einmal monatlich (100 Patienten). Alle Patienten erhielten mindestens einmal wöchentlich eine anhand eines Handbuchs geführte psychosoziale Betreuung. Vor der ersten Dosis wurden die Patienten einer Therapieeinleitung unterzogen und auf eine Dosis von 8/2 bis 24/6 mg Buprenor-

phin/Naloxon Sublingualfilm pro Tag für mindestens 7 Tage stabilisiert. Nach der Randomisierung war eine zusätzliche Gabe von sublingualem Buprenorphin nicht erlaubt. Von den 504 randomisierten Patienten schlossen 64 % (129/201) der Patienten in der 300/300 mg-Gruppe und 62 % (125/203) der Patienten in der 300/100 mg-Gruppe die Studie ab, verglichen mit 34 % (34/100) der Patienten in der Placebogruppe. Die Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse wurden bei wöchentlichen Besuchen beurteilt. Die Abstinenz wurde anhand von Urin-Drogenscreenings auf Opiode in Kombination mit Selbstberichten über illegalen Opioidkonsum beurteilt. Fehlende Ergebnisse von Urinproben und/oder zum Selbstbericht wurden als positiv für einen illegalen Opioidgebrauch gewertet.

Die Studie erreichte den primären Endpunkt der Überlegenheit gegenüber Placebo in Bezug auf die prozentuale Abstinenz der Patienten vom Opioidkonsum, definiert als der Prozentsatz der negativen Urinproben und Selbstberichte der einzelnen Patienten über den illegalen Opioidkonsum von Woche 5 bis Woche 24 (Tabelle 1). Der Anteil von Patienten, die einen Behandlungserfolg erzielten (definiert als Patienten mit ≥ 80 % opioidfreien Wochen) war in den beiden Gruppen, die Subutex erhielten, statistisch signifikant höher als in der Placebo-Gruppe. Zwischen den beiden Gruppen, die aktive Medikation erhielten, wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede beobachtet. Entzugsserscheinungen und Craving waren während der Studie unterdrückt.

Siehe Tabelle 1

In dieser 24-wöchigen Studie wurde die Anwendung von Subutex im Vergleich zu Placebo mit einem verbesserten Gesundheitszustand, mehr Beschäftigung, geringerer Inanspruchnahme des Gesundheitswesens und höherer Arzneimittelfriedenheit in Verbindung gebracht (88 % gegenüber 46 % bei Placebo in Woche 25).

Eine langfristige, offene, multizentrische Sicherheitsstudie der Phase 3 wurde an behandlingssuchenden Patienten durchgeführt, um die Langzeitsicherheit und -ver-

Tabelle 1 Primäre und maßgebliche sekundäre Endpunkte für die Wirksamkeit in einer zulassungsrelevanten, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie der Phase 3 an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Opioidabhängigkeit

	Subutex 300/100 mg (n = 194)	Subutex 300/300 mg (n = 196)	Placebo (n = 99)
Prozentuale Abstinenz (Opioid-freie Wochen)			
Mittelwert (SD)	42,7 % (38,50 %)	41,3 % (39,66 %)	5,0 % (16,98 %)
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001	-
≥ 80 % Abstinenz (Opioid-freie Wochen) (Responder)			
Behandlungserfolg*	28,4 %	29,1 %	2,0 %
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001	-

* Als Behandlungserfolg wurde jeder Proband definiert, bei dem ≥ 80 % der Urinproben zwischen der 5. und 24. Woche negativ auf Opiode waren, kombiniert mit Selbstberichten, die negativ auf illegalen Opioidkonsum waren. Für die Wochen 1 bis 4 wurde eine „Schonfrist“ angewandt, um den Patienten eine Stabilisierung der Behandlung zu ermöglichen.

träglichkeit von Subutex zu untersuchen. An der Studie nahmen 669 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Opioidabhängigkeit teil: 412 neu behandelte Patienten (die zuvor noch nicht mit Subutex behandelt worden waren) und 257 Rollover-Patienten aus der vorangegangenen Studie (300/100-mg-Gruppe: 112 Patienten; 300/300-mg-Gruppe: 113 Patienten; Placebo-Gruppe: 32 Patienten). Alle Patienten erhielten mindestens eine Dosis von Subutex 300 mg, gefolgt von einer flexiblen monatlichen Dosierung mit 100 mg oder 300 mg für insgesamt 12 Injektionen (neue Behandlung) oder 6 Injektionen (Rollover); 406 Patienten schlossen die Studie ab. Nur wenige Patienten (insgesamt 2,2 %) wurden wegen eines unerwünschten Ereignisses ausgeschlossen. Eine fortgesetzte Behandlung mit Subutex mit einer Behandlungsdauer von bis zu 12 Monaten zeigte eine anhaltende Wirksamkeit. Die Retentionsraten nach 12 Monaten betrugen bei den Patienten, die in den kombinierten randomisierten, doppelblinden und Open-Label-Studien mit Subutex behandelt wurden, 50,5 %; 69,3 % der Patienten waren am Ende der 12-monatigen Behandlung abstinent.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach der subkutanen Injektion von Subutex kam es zu einem initialen Buprenorphin-Peak, und die mittlere T_{max} trat 24 Stunden nach der Injektion auf. Nach dem anfänglichen Buprenorphin-Peak nahmen die Buprenorphin-Konzentrationen im Plasma langsam bis zu einem Plateau ab. Ein Steady-State wurde nach 6 Monaten erreicht. Die gemessenen Mittelwerte der Buprenorphin-Konzentrationen in Bezug auf den Durchschnittswert (C_{avg}), den Höchstwert (C_{max}) und den Tiefstwert (C_{min}) im Steady-State sind in Abbildung 1 im Vergleich zu trans mukosalem Buprenorphin gezeigt.

Siehe Abbildung 1

Im Steady-State liegen die mit der 100-mg-Erhaltungsdosis erreichten Buprenorphin-Plasmakonzentrationen innerhalb des Bereichs, der bei der trans mukosalen Behandlung erreicht wird; die Spitzenkonzentrationen können niedriger sein, wohingegen die Durchschnitts- und Tiefstkonzentrationen höher sein können (siehe Abbildung 1). Diese Werte müssen berücksichtigt werden, wenn ein auf eine Langzeitbehandlung mit trans mukosalem Buprenorphin eingestellter Patient auf die Subutex Depot-Injektionslösung umgestellt wird.

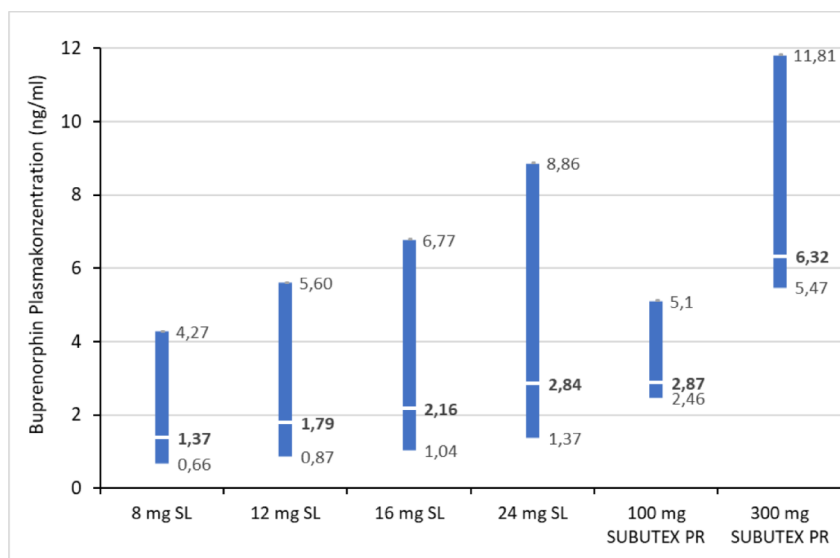
Verteilung

Buprenorphin wird zu ungefähr 96 % an Proteine gebunden, vor allem an Alpha- und Beta-Globuline.

Biotransformation

Buprenorphin wird hauptsächlich durch CYP3A4 und zu einem geringeren Anteil durch CYP2C8 zu seinem Hauptmetaboliten Norbuprenorphin metabolisiert. Norbuprenorphin kann einer weiteren Glukuronidierung unterliegen. Norbuprenorphin bindet *in vitro* an Opioidrezeptoren, allerdings wurde es nicht klinisch auf eine opioidähnliche Wirkung untersucht.

Abbildung 1 Vergleich der Buprenorphin-Plasmakonzentration von trans mukosalem Buprenorphin und Subutex bei der Tiefstkonzentration (C_{trough}), Durchschnittskonzentration (C_{avg}) und Höchstkonzentration (C_{max})



SL: Sublingual; PR: prolonged release, verzögerte Wirkstofffreisetzung

Jeder Balken zeigt das geometrische Mittel für jeweils die Buprenorphin-Tiefstkonzentration (unten), die durchschnittliche Plasmakonzentration (weißer Streifen) und die Höchstkonzentration im Plasma (oben).

Die subkutane Anwendung von Buprenorphin führt zu signifikant niedrigeren Plasmakonzentrationen des Norbuprenorphin-Metaboliten im Vergleich zur Anwendung von sublingualem Buprenorphin, da ein First-Pass-Metabolismus vermieden wird. Dies wird durch ein niedrigeres Norbuprenorphin/Buprenorphin-AUC-Verhältnis (0,20 bis 0,40) nach subkutaner Anwendung im Vergleich zur sublingualen Anwendung (0,70 bis 2,11) belegt.

Elimination

Die scheinbare terminale Halbwertszeit von Buprenorphin im Plasma lag aufgrund der langsamen Freisetzung von Buprenorphin nach subkutaner Anwendung von Subutex zwischen 43 und 60 Tagen.

Eine Studie zur Stoffmassenbilanz von Buprenorphin, das als intravenöse Infusion beim Menschen angewendet wurde, zeigte eine vollständige Wiederfindung der radioaktiven Markierung in Urin (30 %) und Faeces (69 %), die bis zu 11 Tage nach der Dosierung gesammelt wurden. Fast die gesamte Dosis wurde Buprenorphin, Norbuprenorphin und zwei nicht identifizierten Buprenorphin-Metaboliten zugeordnet. Im Urin war der Großteil von Buprenorphin und Norbuprenorphin konjugiert (Buprenorphin: 1 % frei und 8,4 % konjugiert; Norbuprenorphin: 2,7 % frei und 8,8 % konjugiert). In den Faeces waren der Großteil von Buprenorphin und Norbuprenorphin fast vollständig frei (Buprenorphin: 33 % frei und 4,8 % konjugiert; Norbuprenorphin: 21 % frei und 2,1 % konjugiert).

Eine Studie zur Untersuchung der Buprenorphin-Exposition 22 bis 38 Monate nach der letzten Subutex Depot-Injektion zeigte, dass Buprenorphin über diesen Zeitraum durchaus im Plasma und Urin nachweisbar sein konnte. Wenn es nachgewiesen wurde, lagen die Buprenorphin-Plasmakonzentrationen unter den für die Kontrolle der Krankheits-

symptome bekanntermaßen wirksamen Werten. Die Konzentrationen im Urin waren variabler als die im Plasma und je nach dem verwendeten Test im Allgemeinen auch höher. Demnach ist damit zu rechnen, dass die Patienten im Urin für längere Zeit positiv sein werden als im Plasma.

Besondere Patientengruppen

Basierend auf Pharmakokinetik-Analysen von Bevölkerungsgruppen über Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit keine klinisch bedeutsame Wirkung auf die Pharmakokinetik von Subutex aus.

Leberfunktionsstörung

Die Auswirkungen von Leberfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Subutex wurden nicht untersucht.

Nach der subkutanen Anwendung von Subutex unterliegt Buprenorphin keinem First-Pass-Metabolismus.

In einer klinischen Studie wurde die Exposition gegenüber Buprenorphin nach Verabreichung von Buprenorphin/Naloxon 2,0 mg/0,5 mg Sublingualtabletten bei gesunden Personen und Personen mit unterschiedlich stark eingeschränkter Leberfunktion ermittelt. Bei Personen mit leichter Beeinträchtigung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) zeigten sich keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Exposition gegenüber Buprenorphin. Bei Personen mit moderater Beeinträchtigung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) war die Plasmaexposition gegenüber Buprenorphin um das 1,5- bis 2-Fache, bei Personen mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) um das 3,5- bis 4-Fache erhöht.

Subutex kann bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung angewendet werden. Da der Buprenorphinspiegel nicht rasch gesenkt werden kann, ist bei der

Behandlung von Patienten mit vorbestehenden mittelschweren Leberfunktionsstörungen mit Subutex Vorsicht geboten. Subutex darf bei Patienten mit vorbestehender schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.3). Patienten, die unter der Behandlung mit Subutex eine mittelschwere bis schwere Leberfunktionsstörung entwickeln, sollten auf Anzeichen und Symptome von Toxizität oder Überdosierung, hervorgerufen durch die erhöhten Buprenorphinwerte, überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung

In die klinischen Studien zu Subutex waren keine Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung aufgenommen. Die Elimination über die Niere spielt bei der Gesamtausscheidung von Buprenorphin und dessen Metaboliten eine relativ geringe Rolle (~ 30 %). Daher ist keine Dosisanpassung aufgrund der Nierenfunktion erforderlich. Die Metaboliten von Buprenorphin akkumulieren bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Bei der Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance (Cl_{kr}) < 30 ml/min) ist Vorsicht geboten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Genotoxizität sowie Reproduktions- und Entwicklungstoxizität bei klinisch relevanten Dosisstärken lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In einer Studie zur embryofetalen Entwicklung bei Ratten führte Subutex beim 38-Fachen der maximalen Buprenorphin-Exposition (AUC) des Menschen zu erhöhten Postimplantationsverlusten und zu einem verringerten Durchschnittsgewicht der Feten. Ähnliche Wirkungen wurden bei einem gleichwertigen Spiegel mit dem Depotssystem allein beobachtet, was darauf hindeutet, dass sie möglicherweise auf das Vehikel N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) zurückzuführen sind. Bei gleicher Dosis wurden Zunahmen der Inzidenz von Skelettfehlbildungen des Kopfes und von viszerale Fehlbildungen sowohl unter Subutex als auch unter gleichwertigen Spiegeln mit dem Depotssystem beobachtet. Beim 15-Fachen der maximalen menschlichen Buprenorphin-Exposition (AUC) und dem etwa 144-Fachen der maximalen menschlichen NMP-Exposition (C_{max}) wurden keine Wirkungen beobachtet.

In einer Studie zur embryofetalen Entwicklung bei Kaninchen führte die Gabe einer einzigen subkutanen Injektion von Subutex bei trächtigen Tieren zu Skelettfehlbildungen und -veränderungen beim 7-Fachen der maximalen menschlichen Buprenorphin-Exposition (AUC). Postimplantationsverluste, äußerliche Missbildungen, viszerale und skelettale Missbildungen wurden ebenfalls beim 15-Fachen der maximalen menschlichen Buprenorphin-Exposition (AUC) gefunden. Ähnliche Wirkungen wurden mit dem Depotssystem allein beobachtet, was darauf hindeutet, dass die Wirkungen möglicherweise auf das Vehikel (NMP) zurückzuführen sind. Beim 2-Fachen der maximalen menschlichen Buprenorphin-Exposition und beim etwa 35-Fachen der maximalen menschlichen

NMP-Exposition (C_{max}) wurden keine Wirkungen beobachtet.

In einer embryofetalen Studie bei Kaninchen wurden Feten mit niedrigeren mittleren Körpergewichten, äußerlichen Missbildungen der Zehen sowie viszerale Veränderungen der Gallenblase bei Expositionen vom 89-Fachen der maximalen menschlichen NMP-Exposition (AUC) nach täglichen subkutanen NMP-Injektionen beobachtet. Bei Expositionen vom 15-Fachen der maximalen menschlichen NMP-Exposition (AUC) wurden keine unerwünschten Wirkungen auf fetale oder maternale Parameter festgestellt.

In einer Fertilitätsstudie an Ratten wurden bei Verabreichung von ≥ 600 mg/kg Buprenorphin an weibliche Tiere abnorme Veränderungen in der fetalen Entwicklung einschließlich embryonaler Letalität beobachtet. Bei männlichen Tieren waren Fertilität und Reproduktionsindex vermindert, was durch abnorme Spermienparameter bestätigt wurde. Bei 300 mg/kg Buprenorphin, was dem 15-Fachen der maximalen Exposition des Menschen (AUC) gegenüber Buprenorphin entspricht, wurden keine Auswirkungen auf Fertilität und Reproduktionsparameter beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Polyglactin (50:50)
- N-Methylpyrrolidon (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

100 mg: 21 Monate
300 mg: 2 Jahre

Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank kann das Arzneimittel vor der Anwendung bis zu 7 Tage in der Originalverpackung bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) gelagert werden.

Subutex muss entsorgt werden, falls es länger als 7 Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt wurde.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Entnahme des Arzneimittels aus dem Kühlschrank, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Subutex 100 mg Depot-Injektionslösung in einer Fertigspritze

1 ml Fertigspritze aus zyklischem Olefin-Copolymer mit Spitzenschutz und Kolbenstopfen aus Bromobutylgummi und Kolbenstange aus Polypropylen.

Jede Fertigspritze befindet sich in einem laminierten Aluminium-Folien-Beutel mit einem Sauerstoffabsorber. Der Beutel befindet sich in einem Umkarton, der auch eine Sicherheitskanüle (19 G 16 mm) enthält.

Subutex 300 mg Depot-Injektionslösung in einer Fertigspritze

2,25 ml Fertigspritze aus zyklischem Olefin-Copolymer mit Spitzenschutz und Kolbenstopfen aus Bromobutylgummi und Kolbenstange aus Polypropylen.

Jede Fertigspritze befindet sich in einem laminierten Aluminium-Folien-Beutel mit einem Sauerstoffabsorber. Der Beutel befindet sich in einem Umkarton, der auch eine Sicherheitskanüle (19 G 16 mm) enthält.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nach der Anwendung den Nadelschutz durch Drücken auf eine feste Oberfläche wie z. B. einen Tisch verschließen.

Alle Teile der Fertigspritze in einem Sicherheitsbehälter für Spritzen entsorgen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
D02 DK44 DUBLIN 2
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER

2203081.00.00
2203082.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

29. April 2021

10. STAND DER INFORMATION

02/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt