

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bupensan 1 mg Sublingualtabletten
Bupensan 12 mg Sublingualtabletten
Bupensan 16 mg Sublingualtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Bupensan 1 mg Sublingualtabletten

1 Sublingualtablette enthält 1,08 mg Buprenorphinhydrochlorid entsprechend 1 mg Buprenorphin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Sublingualtablette enthält 23,97 mg Lactose (als Monohydrat).

Bupensan 12 mg Sublingualtabletten

1 Sublingualtablette enthält 12,96 mg Buprenorphinhydrochlorid entsprechend 12 mg Buprenorphin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Sublingualtablette enthält 191,76 mg Lactose (als Monohydrat).

Bupensan 16 mg Sublingualtabletten

1 Sublingualtablette enthält 17,28 mg Buprenorphinhydrochlorid entsprechend 16 mg Buprenorphin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Sublingualtablette enthält 191,76 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Sublingualtablette

Bupensan 1 mg Sublingualtabletten

Weiß bis gebrochen weiß, runde, bikonvexe Tabletten mit der Prägung „II“ auf einer Seite, mit einem Durchmesser von 5,0 mm $\pm$ 0,2 mm und einer Dicke von 2,4 mm $\pm$ 0,3 mm.

Bupensan 12 mg Sublingualtabletten

Weiß bis gebrochen weiß, ovale, flache Tabletten mit abgeschrägten Seitenkanten, beidseitiger Bruchrille und der Prägung „I“ auf einer Seite parallel zur Bruchrille, mit einer Länge von 14,1 mm $\pm$ 0,2 mm, einer Breite von 7,1 mm $\pm$ 0,2 mm und einer Dicke von 4,2 mm $\pm$ 0,3 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Bupensan 16 mg Sublingualtabletten

Weiß bis gebrochen weiß, ovale, flache Tabletten mit abgeschrägten Seitenkanten, beidseitiger Bruchrille und der Prägung „I“ auf einer Seite orthogonal zur Bruchrille, mit einer Länge von 14,1 mm ± 0,2 mm, einer Breite von 7,1 mm ± 0,2 mm und einer Dicke von 4,2 mm ± 0,3 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Substitutionstherapie bei Opioidabhängigkeit im Rahmen umfassender, angemessen überwachter medizinischer, sozialer und psychotherapeutischer Maßnahmen.

Bupensan ist zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 15 Jahren bestimmt, die einer Suchtbehandlung zugestimmt haben.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Vor Behandlungsbeginn sollte sich der behandelnde Arzt über die partiell agonistische Wirkung des Moleküls am μ -Rezeptor bewusst sein, wodurch ein Entzugssyndrom bei opioidabhängigen Patienten ausgelöst werden kann. Vor der Einleitung der Therapie sollten die Art der Opioidabhängigkeit (d.h. lang- oder kurzwirksames Opioid), der Zeitraum seit der letzten Opioidanwendung und der Grad der Opioidabhängigkeit berücksichtigt werden. Zur Verhinderung eines beschleunigten Entzugs sollte eine Einleitung mit Bupensan 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 **heroinabhängigen oder von kurzwirksamen Opioiden** (i.v.-Konsum bzw. nicht-retardiertes orales Morphin) **abhängigen Patienten** sollte die erste Dosis Bupensan **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 Bupensan-Therapie auf maximal 50 mg/Tag reduziert werden. Bei Einleitung einer Bupensan-Therapie ist die lange Halbwertszeit von Methadon zu berücksichtigen. **Die erste Dosis Bupensan sollte erst beim Auftreten von Entzugserscheinungen, frühestens jedoch 24 Stunden nachdem der Patient zuletzt Methadon eingenommen hat, angewendet werden** (bei hohen Methadon-Dosen kann eine längere Wartezeit notwendig sein). Bupensan kann bei methadonabhängigen Patienten das Auftreten von Entzugssymptomen beschleunigen. Das empfohlene Umstellungsverhältnis von Methadon auf Buprenorphin beträgt 5–6 : 1 und gilt vor allem für niedrigere Dosisbereiche bis ca. 60–80 mg Methadon. Darüber ist oft keine befriedigende Umstellung möglich, oder es sind sehr hohe Dosierungen erforderlich.
- Bei Umstellung von **retardiertem Morphin** auf Bupensan gilt das grobe Umstellungsverhältnis 25–30 : 1 nach einer Wartezeit von mindestens 24 Stunden.

Dosierung

Die Buprenorphin-Dosis wird nach dem Bedarf des Patienten unter Berücksichtigung seiner Entzugssymptome eingestellt und muss an die individuelle Situation jedes Patienten und sein subjektives Empfinden angepasst werden.

Anfangsdosierung:

Als Initialdosis werden bis zu 4 mg Buprenorphin als Einzeldosis angewendet. Diese Dosis kann in Abhängigkeit vom individuellen Bedarf des Patienten (wenn notwendig auch mehrmals) wiederholt werden, so dass an Tag 1 eine Gesamtdosis von 4 bis 8 mg (wenn notwendig bis maximal 24 mg) erreicht wird. Die am zweiten Tag angewendete Tagesdosis liegt meist deutlich unter der Dosis des ersten Tages (in der Regel nicht über 12 mg). Ab dem 3. Tag wird weiter auf die zu erwartende Erhaltungsdosis auf- oder abdosiert. Ziel der Behandlung ist eine Stabilisierung des Patienten an Tag 2 oder 3 mit einer Dosis, die Entzugssymptome minimiert und dafür sorgt, dass der Patient die Therapie beibehält. Dies ist im Allgemeinen bei einer täglichen Einzeldosis im Bereich von 12 bis 16 mg der Fall.

Dosisanpassung und Erhaltungsdosis:

Die Buprenorphin-Dosis muss für jeden Patienten individuell festgelegt werden. Die Erhaltungsdosis ist je nach Patient unterschiedlich und sollte schrittweise gesteigert werden, bis die minimale wirksame Dosis gefunden wurde. Diese liegt in der Regel bei 12 bis 16 mg/Tag. Es wird empfohlen, eine Tagesmaximaldosis von 32 mg nicht zu überschreiten, die individuelle Dosis wird jedoch durch den Arzt festgelegt und richtet sich nach dem klinischen Status und dem Allgemeinzustand des Patienten.

Nach erfolgter Dosiseinstellung ist die Gabe der doppelten Dosis jeden 2. Tag bzw. der dreifachen Dosis jeden 3. Tag möglich.

Eine Dosisänderung sollte vom weiterbehandelnden Arzt nur nach Rücksprache mit dem einstellenden Arzt durchgeführt werden. Bei Arztwechsel sollte die Dosis nur nach Rücksprache mit dem Arzt geändert werden, der vorher für die Behandlung verantwortlich war.

Anzeichen einer übermäßigen Buprenorphin-Wirkung

Eine Reduktion der Dosis von Buprenorphin wird in den Fällen empfohlen, in denen Patienten Anzeichen und Symptome einer übermäßigen Buprenorphin-Wirkung zeigen, die durch Beschwerden wie „sich komisch fühlen“, schlechte Konzentrationsfähigkeit, Schläfrigkeit und möglicherweise Schwindelgefühl im Stehen gekennzeichnet ist.

Buprenorphin-Entzug

Falls die verordnete Buprenorphin-Dosis zu niedrig ist, kann es während des 24-Stunden Dosierungsintervalls zu Entzugssymptomen kommen (Kongestion der Nase, abdominale Symptome, Diarrhöe, Muskelschmerzen, Angstgefühle).

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem vereinbarten Behandlungsziel.

Dosisreduktion und Beenden der Therapie:

Wenn eine zufriedenstellende Periode der Stabilisierung erreicht wurde, kann die Buprenorphin-Dosis mit Zustimmung des Patienten schrittweise auf eine niedrigere Erhaltungsdosis reduziert werden; in einigen günstigen Fällen kann die Behandlung beendet werden. Für ein langsames Ausschleichen stehen auch andere Buprenorphin-Präparate zur Substitution mit Darreichungsformen geringeren Wirkstoffgehaltes zur Verfügung. Die Patienten sollten nach der gezielten Beendigung der Buprenorphin-Behandlung beobachtet werden, da die Möglichkeit eines Rückfalls besteht.

Die rasche Reduzierung der Buprenorphin-Dosis kann zu Entzugserscheinungen führen und die Opioidtoleranz nimmt innerhalb kürzester Zeit ab. Hohe Opioiddosen werden nur dann vertragen, wenn diese über längere Zeit eingenommen werden. **Der Patient muss deshalb über die Opioidtoleranz und die Gefahren eines Rückfalls inklusive tödlicher Überdosierung mit entsprechender Deutlichkeit aufgeklärt werden.**

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Buprenorphin bei älteren Patienten über 65 Jahren liegen keine Daten vor. Gegebenenfalls ist zu berücksichtigen, dass Patienten im höheren Lebensalter und Patienten mit schlechtem körperlichem Allgemeinzustand empfindlicher auf Opioide reagieren können. Die Dosiseinstellung sollte dementsprechend mit besonderer Vorsicht erfolgen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Auswirkung einer eingeschränkten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Buprenorphin ist nicht bekannt. Da der Wirkstoff extensiv metabolisiert wird, sind bei Patienten mit mäßiger bis starker Leberinsuffizienz höhere Plasmaspiegel zu erwarten. Da die Pharmakokinetik von Buprenorphin bei Patienten mit Leberinsuffizienz verändert sein kann, werden für Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz niedrigere Anfangsdosierungen sowie eine sorgfältige Dosistitration empfohlen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ($CL_{CR} < 30$ ml/min) wird Vorsicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Buprenorphin bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren liegen keine Daten vor. Aufgrund unzureichender Daten sollten Jugendliche im Alter von 15 bis 18 Jahren sorgfältig überwacht werden.

Art der Anwendung

Die Anwendung erfolgt sublingual. Der Arzt muss den Patienten darauf hinweisen, dass die sublinguale Anwendung die einzig wirksame und sichere Art der Anwendung für dieses Arzneimittel ist.

Die Tablette muss unter der Zunge behalten werden, bis sie sich aufgelöst hat (normalerweise innerhalb von 5 bis 10 Minuten). Die Patienten dürfen nicht schlucken und keine Speisen oder Getränke zu sich nehmen, bis sich die Tablette vollständig aufgelöst hat. Bupensan-

CYP3A-Hemmer

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

Behandlungsziele und Absetzen der Behandlung

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere respiratorische Insuffizienz.
- Schwere Leberinsuffizienz.
- 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

Sublingualtabletten sind für die orale Anwendung nicht geeignet (siehe Abschnitt 5.2).

Die Tabletten dürfen nicht aufgelöst und injiziert werden, da dies zu schweren Nebenwirkungen mit tödlichem Verlauf (Atemdepression, schwere Leberschäden) und zu schweren lokalen Reaktionen, manchmal septischer Art, führen kann.

Der Arzt muss den Patienten darauf hinweisen, dass die sublinguale Anwendung die einzig wirksame und sichere Verabreichungsart für dieses Arzneimittel ist und ihn mit entsprechender Deutlichkeit über mögliche Folgen eines Missbrauchs informieren.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem vereinbarten Behandlungsziel.

Der Ausgang der Behandlung hängt von der verschriebenen Dosis und auch von den kombinierten medizinischen, psychologischen, sozialen und unterweisenden Maßnahmen während der Überwachung des Patienten ab.

Nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch und Missbrauch

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

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

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

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 angewandt wurde. Todesfälle wurden auch in Zusammenhang mit der gleichzeitigen Anwendung von Buprenorphin und anderen zentral dämpfenden Mitteln, z. B. Alkohol und anderen Opioiden, berichtet.

Das Arzneimittel sollte bei Patienten mit *Asthma bronchiale* oder respiratorischer Insuffizienz (z.B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung, *Cor pulmonale*, eingeschränkte Atemreserve, Hypoxie, Hyperkapnie, vorbestehende Atemdepression oder Kyphoskoliose (Verkrümmung der Wirbelsäule mit potentiell resultierender Atemnot)) mit Vorsicht angewendet werden. Buprenorphin kann bei Kindern und nicht abhängigen Personen bei versehentlicher oder absichtlicher Einnahme zu einer schweren, möglicherweise tödlichen Atemdepression führen. Patienten müssen ermahnt werden, die Packung an einem sicheren Ort aufzubewahren, die Blisterpackung nie im Voraus zu öffnen, die Blisterpackung für Kinder und andere Haushaltsmitglieder unerreichbar aufzubewahren und dieses Arzneimittel nie vor Kindern einzunehmen. Bei versehentlicher Einnahme oder Verdacht auf Einnahme ist umgehend ein Notdienst zu verständigen.

ZNS-dämpfende Wirkung

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

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.

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Bupensan und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verordnung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verordnung von Bupensan zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein.

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

Serotoninsyndrom

Die gleichzeitige Anwendung von Bupensan 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.

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Buprenorphin wirkt am μ (my)-Opioidrezeptor partiell agonistisch. Eine Dauertherapie kann zur Opioidabhängigkeit führen.

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Bupensan können sich eine Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit und eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln. Durch Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Bupensan kann es zu einer Überdosierung und/oder zum Tod kommen. Das Risiko, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln, ist bei Patienten mit Substanzgebrauchsstörung (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären Vorgeschichte (Eltern oder Geschwister), bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen in der persönlichen Vorgeschichte (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) erhöht.

Vor Beginn der Behandlung mit Bupensan und während der Behandlung sollten die Behandlungsziele und ein Plan für die Beendigung der Behandlung mit dem Patienten vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die Patienten müssen auf Anzeichen eines Suchtverhaltens (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z. B. zu frühe Anfrage nach Folgerezepten). Hierzu gehört auch die Überprüfung der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und Psychopharmaka (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

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

Vor Behandlungsbeginn muss die Opiatabhängigkeit durch ein positives Urin-Screening auf Opiate bestätigt sein.

Während der Substitutionsbehandlung sind regelmäßig Urinkontrollen (Urinabgabe unter Aufsicht) auf Opiate (auch quantitativ), Barbiturate, Methaqualon und Benzodiazepine, ggf. auf Kokain und Amphetamine und deren Metabolite zu veranlassen. Der/die Patientin sollte auf Einstichstellen untersucht werden.

Auch während der Substitutionsbehandlung können Patienten eine Schmerzsymptomatik aufweisen. Nach der Verifizierung des somatischen Korrelates bedarf es einer zusätzlichen analgetischen Medikation durch Spezialeinrichtungen.

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

Leberfunktionsstörung

Der Einfluss einer beeinträchtigten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Buprenorphin wurde in einer Anwendungsbeobachtung untersucht. Da Buprenorphin überwiegend in der Leber metabolisiert wird, wurden bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung nach einer Einzeldosisgabe erhöhte Plasmaspiegel von Buprenorphin festgestellt. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Opioid-Entzugserscheinungen und einer durch erhöhte Buprenorphinkonzentration verursachten Toxizität oder Überdosierung überwacht werden. Buprenorphin sollte bei Patienten mit mittelschwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 und 5.2). Buprenorphin ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Beschleunigt einsetzendes Opioidentzugssyndrom

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

Entzugssymptome können auch mit einer suboptimalen Dosierung assoziiert sein.

Nierenfunktionsstörung

Die Ausscheidung über die Niere kann verzögert sein, da 30% der applizierten Dosis renal eliminiert werden. Die Metaboliten von Buprenorphin akkumulieren sich bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Bei der Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Allgemeine Warnhinweise für die Anwendung von Opioiden

Opioide können bei ambulant behandelten Patienten eine orthostatische Hypotonie verursachen.

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

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

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

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

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

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

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

Sowohl Tierstudien als auch klinische Erfahrungen haben gezeigt, dass Buprenorphin ein Abhängigkeitspotential hat, das allerdings geringer als bei Morphin ist. Eine bestehende Opiatabhängigkeit kann durch Substitutionsbehandlung nicht rückgängig gemacht werden. Daher ist es wichtig, den Empfehlungen zur Therapieeinleitung, Dosisanpassung und Überwachung des Patienten zu folgen (siehe Abschnitt 4.2).

Sportler sollten sich bewusst sein, dass es durch die Anwendung dieses Arzneimittels zu positiven „Dopingtests“ kommen kann.

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

Natrium

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

Anwendung bei Jugendlichen (15 bis <18 Jahre)

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bupensan sollte nicht zusammen angewendet werden mit:

- alkoholischen Getränken oder alkoholhaltigen Arzneimitteln, da Alkohol die sedierende Wirkung von Buprenorphin verstärkt (siehe Abschnitt 4.7).
- Naltrexon und Nalmefen sind Opioid-Antagonisten, die die pharmakologischen Wirkungen von Buprenorphin blockieren können. Die gleichzeitige Anwendung während einer Behandlung mit Buprenorphin ist wegen der potenziell gefährlichen Wechselwirkung, die ein plötzliches Auftreten von anhaltenden und starken Symptomen eines Opioidentzugs auslösen kann, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

- Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln: Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).
Diese Kombination muss in Fällen vermieden werden, wo ein Missbrauchsrisiko besteht. 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.
- anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln, anderen Opioidderivaten (z. B. Methadon, Analgetika und Antitussiva), bestimmten Antidepressiva, sedativen H₁-Rezeptorantagonisten, Barbituraten, anderen Anxiolytika als Benzodiazepinen, Neuroleptika, Clonidin und verwandten Substanzen. Diese Kombinationen verstärken die dämpfende Wirkung auf das zentrale Nervensystem. Aufgrund der herabgesetzten Aufmerksamkeit kann es gefährlich sein, Fahrzeuge zu führen und Maschinen zu bedienen.
- Zudem kann es schwierig sein, eine ausreichende Analgesie zu erreichen, wenn 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.
- Die gleichzeitige Anwendung von Bupensan und Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin) kann zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung, Koma oder Tod führen (siehe Abschnitt 4.4).
- CYP3A4-Hemmern: In einer Studie zur Wechselwirkung von Buprenorphin mit Ketoconazol (einem starken CYP3A4-Hemmer) wurden erhöhte C_{max}- und AUC-Werte (Fläche unter der Kurve) für Buprenorphin (ca. 50% bzw. 70%) und zu einem geringeren Grad für Norbuprenorphin gemessen. Patienten, die Bupensan erhalten, sind engmaschig zu überwachen und bedürfen bei kombinierter Anwendung mit starken CYP3A4-Hemmern (z.B. den Protease-Hemmern Ritonavir, Nelfinavir oder Indinavir oder Antimykotika vom Azol-Typ, z. B. Ketoconazol oder Itraconazol, Makrolidantibiotika) möglicherweise einer Dosisreduktion.
- 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 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.
- serotonergen Arzneimitteln wie MAO-Hemmern, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors, SSRI), Serotonin-

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

- Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin und Anticholinergika oder Arzneimitteln mit anticholinergischer Wirkung (z. B. trizyklische Antidepressiva, Antihistaminika, Antipsychotika, Muskelrelaxantien, Antiparkinson-Arzneimitteln) kann zu verstärkten anticholinergen Nebenwirkungen führen.

Phenprocoumon: Eine mögliche Wechselwirkung zwischen injiziertem Buprenorphin und Phenprocoumon mit Purpura als Folge, wurde berichtet.

Wirkungen von Buprenorphin auf andere Arzneimittel

Es hat sich gezeigt, dass Buprenorphin *in vitro* ein Inhibitor von CYP2D6 und CYP3A4 ist. Das Risiko einer Hemmung scheint bei therapeutischen Konzentrationen gering zu sein, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Bei Kombination von Buprenorphin mit Arzneimitteln, welche CYP2D6- oder CYP3A4-Substrate sind, können die Plasmaspiegel dieser Arzneimittel ansteigen und dosisabhängige Nebenwirkungen können auftreten. CYP2C19 wird *in vitro* nicht gehemmt. Die Interaktionen mit CYP3A4 sind von geringer klinischer Relevanz.

Die Wirkung auf andere Arzneimittel metabolisierende Enzyme wurde nicht untersucht.

Nennenswerte Wechselwirkungen mit **Kokain**, das von Drogenabhängigen sehr häufig gemeinsam mit Opioiden angewendet wird, wurden bisher nicht beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten über die Anwendung von Buprenorphin 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 Langzeitanwendung von Buprenorphin während der letzten drei Schwangerschaftsmonate kann zum Entzugssyndrom beim Neugeborenen führen (z.B. Hypertonie, neonataler Tremor, neonatale Agitiertheit, Myoklonus oder Krämpfe). Das Syndrom tritt im Allgemeinen mit einer Verzögerung von einigen Stunden bis einigen Tagen nach der Geburt auf.

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

Zudem sollte die Anwendung von Buprenorphin während der Schwangerschaft durch den Arzt sorgfältig überprüft werden. Buprenorphin sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus überwiegt.

Stillzeit

Da Buprenorphin und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen und klinische Daten fehlen, wird als Vorsichtsmaßnahme empfohlen, das Stillen während der Behandlung der Mutter zu vermeiden.

Fertilität

Klinische Daten für den Menschen liegen nicht vor.

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

Buprenorphin hat 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, Schwindel oder eine Beeinträchtigung des Denkens verursachen, insbesondere bei Therapieeinleitung und Dosisanpassung. Diese Wirkung kann sich verstärken, wenn es gleichzeitig mit Alkohol oder Mitteln angewandt wird, die eine dämpfende Wirkung auf das zentrale Nervensystem ausüben (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	($\geq 1/10$)
Häufig:	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Gelegentlich:	($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)
Selten:	($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)
Sehr selten:	($< 1/10\,000$)
Nicht bekannt:	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

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

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>		Grippe Infektion Pharyngitis Rhinitis	Harnwegs- infektion Vaginalinfektion	
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>			Anämie Leukozytose Leukopenie Lymph- adenopathie Thrombo-	

			zytopenie	
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>			Überempfindlichkeit	Anaphylaktischer Schock
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>			Verminderter Appetit Hyperglykämie Hyperlipidämie Hypoglykämie	
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Schlaflosigkeit	Angstgefühl Depression Verminderte Libido Nervosität Abnormes Denken	Abnorme Träume Agitiertheit Apathie Depersonalisation Euphorie Feindseligkeit	Halluzinationen
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Kopfschmerzen	Migräne Schwindel Hypertonie Parästhesie Somnolenz	Amnesie Hyperkinesie Krampfanfall Sprachstörung Tremor	Hepatische Enzephalopathie Synkope
<i>Augenerkrankungen</i>		Amblyopie Tränenflussstörung	Konjunktivitis Miosis	
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>				Schwindel
<i>Herz-erkrankungen</i>			Angina pectoris Bradykardie Myokardinfarkt Palpitationen Tachykardie	Orthostatische Hypotonie
<i>Gefäß-erkrankungen</i>		Hypertonie Vasodilatation	Hypotonie	
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		Husten	Asthma Dyspnoe Gähnen	Bronchospasmus Atemdepression
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Obstipation Übelkeit	Abdominalschmerz Diarrhoe Dyspepsie Flatulenz Erbrechen	Mundulzeration Verfärbung der Zunge	Karies
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>				Hepatitis Akute Hepatitis Gelbsucht Hepatische Nekrose Hepatorenales

				Syndrom
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>	Hyperhidrosis	Pruritus Hautaus- schlag Urtikaria	Akne Alopezie Dermatitis exfoliativa Trockene Haut Raumforderung der Haut	Angioödem
<i>Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen</i>		Rücken- schmerzen Arthralgie Muskel- spasmen Myalgie	Arthritis	
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		Anomalie des Urins	Albuminurie Dysurie Hämaturie Nephrolithiasis Harnretention	
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>		Erektions- störung	Amenorrhoe Ejakulations- störung Menorrhagie Metrorrhagie	
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort</i>	Arzneimittelentzugssyndrom	Asthenie Brustkorb- schmerz Schüttel- frost Fieber Unwohlsein Schmerz Ödem peripher	Hypothermie	Neonatales Arzneimittel- entzugssyndrom (siehe Abschnitt 4.6)
<i>Untersuchungen</i>		Abnormer Leber- funktions- test Gewichts- abnahme	Erhöhter Kreatininwert im Blut	Erhöhte Transaminasewerte
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>		Verletzung	Hitzschlag	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

- In Fällen intravenösen Missbrauchs von Arzneimitteln wurden lokale, in manchen Fällen septische Reaktionen (Abszess, Cellulitis) und eine potentiell schwerwiegende akute Hepatitis sowie andere akute Infektionen, wie Pneumonie und Endokarditis, beschrieben

(siehe Abschnitt 4.4), wobei diese Nebenwirkungen eher dem Umstand des Missbrauchs als dem Arzneimittel selbst zugeschrieben werden.

- Bei Patienten mit ausgeprägter Drogenabhängigkeit kann die initiale Gabe von Buprenorphin zu einem Arzneimittelentzugssyndrom führen, das dem für Naloxon beschriebenen Entzugssyndrom ähnlich ist (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Arzneimittelabhängigkeit

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und 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. Zeichen einer Überdosierung können unter anderem Somnolenz, Amblyopie, Miosis, Hypotonie, Übelkeit, Erbrechen und/oder Sprachstörungen sein.

Behandlung

Es sind allgemeine supportive Maßnahmen einzuleiten, u. a. eine engmaschige Kontrolle der Atem- und Herzfunktionen des Patienten. Eine symptomatische Behandlung der Atemdepression und intensivmedizinische Standardmaßnahmen sind einzuleiten. Freie Atemwege und eine unterstützende oder kontrollierte Beatmung müssen sichergestellt werden. Der Patient ist in eine Einrichtung mit kompletter Reanimationsausrüstung zu überweisen.

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

Die Anwendung eines Opioid-Antagonisten (d. h. Naloxon) wird trotz des im Vergleich zur Wirkung bei Opioid-Vollagonisten möglicherweise mäßigen Effekts bei der Behebung der Atemsymptome durch Buprenorphin empfohlen. Wird Naloxon angewendet, ist bei der Festlegung der Behandlungsdauer und der medizinischen Überwachung, die zur Behebung der Auswirkungen einer Überdosis erforderlich sind, die lange Wirkdauer von Buprenorphin zu berücksichtigen. Naloxon kann schneller als Buprenorphin ausgeschieden werden, was zu einem erneuten Auftreten der zuvor kontrollierten Symptome der Buprenorphin-Überdosis führen kann, weshalb eine Dauerinfusion erforderlich sein kann. Wenn keine Infusion möglich ist, kann eine wiederholte Naloxon-Anwendung erforderlich sein. Die Naloxon-Initialdosen können bis zu 2 mg betragen und alle 2-3 Minuten wiederholt werden, bis ein ausreichendes Ansprechen erreicht wird, wobei eine Anfangsdosis von 10 mg nicht überschritten werden sollte. Die intravenösen Infusionsraten sind dem Ansprechverhalten des Patienten gemäß anzupassen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das Nervensystem; Mittel zur Behandlung von Suchterkrankungen; Mittel zur Behandlung der Opiatabhängigkeit
ATC-Code: N07BC01

Wirkmechanismus

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Die Plasmaspitzenkonzentrationen werden 90 Minuten nach der sublingualen Anwendung erreicht. Die Buprenorphin-Plasmaspiegel stiegen mit der sublingual angewendeten Dosis von Buprenorphin an. Sowohl die $C_{\max}$ -Werte als auch die AUC von Buprenorphin stiegen mit Erhöhung der Dosis (im Bereich von 4 mg bis 16 mg) an. Der Anstieg war allerdings nicht dosisproportional, sondern fiel geringer aus.

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

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

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten zu älteren Patienten vor.

Nierenfunktionsstörung

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Chronische Toxizitätsstudien an vier Spezies (Nager und Nichtnager) mit vier verschiedenen Verabreichungsarten zeigten keine klinisch relevanten Ergebnisse.

In einer oralen Studie an Hunden für die Dauer eines Jahres wurde bei sehr hohen Dosen (75 mg/kg) Lebertoxizität beobachtet.

Studien an Ratten haben ein vermindertes intrauterines Wachstum, Entwicklungsverzögerungen einiger neurologischer Funktionen und eine hohe peri- und postnatale Sterblichkeit der Neugeborenen nach Behandlung der Muttertiere während der Trächtigkeit bzw. der Laktation ergeben. Es liegen Hinweise vor, dass Geburtsschwierigkeiten und eine reduzierte Milchproduktion zu diesen Effekten beigetragen haben. Anzeichen für Embryotoxizität einschließlich Teratogenität gab es weder bei Ratten noch bei Kaninchen. *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen zum mutagenen Potential von Buprenorphin zeigten keine klinisch relevanten Effekte. Langzeituntersuchungen an Ratte und Maus ergaben keine für den Menschen relevanten Hinweise auf ein kanzerogenes Potential.

Standardmäßige Serientests lieferten keinen Beweis für genotoxisches Potential.

Kanzerogenitätsstudien an Mäusen und Ratten zeigten keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit von Tumorarten zwischen Kontrolltieren und mit Buprenorphin behandelten Tieren. In einer Studie mit pharmakologischen Dosen an Mäusen wurde jedoch eine Atrophie und Mineralisation der Hodentubuli bei den behandelten Tieren festgestellt.

Fortpflanzungsstudien mit Buprenorphin an Ratten zeigten keine Anhaltspunkte für eine Beeinträchtigung der Fertilität nach oralen Tagesdosen von bis zu 80 mg/kg/Tag (die geschätzte Exposition betrug ungefähr das 50-fache der für den Menschen empfohlenen sublingualen Tagesdosis von 16 mg, gemessen in mg/m²) oder bis zu 5 mg/kg/Tag i.m. oder s.c. (die geschätzte Exposition war etwa dreimal so hoch wie die für den Menschen empfohlene sublinguale Tagesdosis von 16 mg, gemessen in mg/m²).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat

Mannitol (Ph.Eur.)
Maisstärke
Povidon K 27-32,4
Citronensäure-Monohydrat
Natriumcitrat (Ph.Eur.)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVdC/PVC-Aluminium Blisterpackungen
Packungsgrößen: 7, 10, 28, 30, 49 und 56 Sublingualtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Österreich

8. ZULASSUNGNUMMERN

7003329.00.00
7003330.00.00
7003331.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

August 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel