

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Buprenorphin-HEXAL sublingual 0,2 mg Sublingualtabletten

Buprenorphin-HEXAL sublingual 0,4 mg Sublingualtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Buprenorphin-HEXAL sublingual 0,2 mg

Jede Sublingualtablette enthält 0,2 mg Buprenorphin (als Hydrochlorid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Sublingualtablette enthält 42,7 mg Lactose (als Monohydrat).

Buprenorphin-HEXAL sublingual 0,4 mg

Jede Sublingualtablette enthält 0,4 mg Buprenorphin (als Hydrochlorid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Sublingualtablette enthält 42,5 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Sublingualtablette

Buprenorphin-HEXAL sublingual 0,2 mg

Weiß bis cremefarbene, runde, biplane Tabletten mit Facette (Durchmesser: ca. 5,0 mm).

Buprenorphin-HEXAL sublingual 0,4 mg

Weiß bis cremefarbene, runde, biplane Tabletten mit Facette und einseitiger Schmuckkerbe (Durchmesser: ca. 5,0 mm).

Die Schmuckkerbe dient nicht zum Teilen der Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Buprenorphin-HEXAL sublingual wird angewendet als starkes Analgetikum bei starken Schmerzzuständen, z. B. nach Operationen oder Verletzungen, bei Herzinfarkt und Tumoren.

Keine Anwendungsgebiete für Buprenorphin-HEXAL sublingual sind Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Migräne oder andere Schmerzzustände, die mit peripher wirkenden Analgetika und/oder mit Spasmolytika behandelt werden können.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung von Buprenorphin-HEXAL sublingual sollte grundsätzlich der Stärke der Schmerzen und der individuellen Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden.

Als Einzeldosis empfiehlt sich bei Patienten mit einem Körpergewicht von über 45 kg die Gabe von 0,2-0,4 mg Buprenorphin.

Nach sublingualer Anwendung tritt die Wirkung gewöhnlich nach 30 Minuten ein.

Die Wirkdauer beträgt im Mittel 6-8 Stunden.

Falls erforderlich, können alle 6-8 Stunden 0,2-0,4 mg Buprenorphin angewendet werden.

Bei starken chronischen Schmerzen sollte Buprenorphin-HEXAL sublingual der Schmerzintensität angepasst und regelmäßig nach festem Zeitschema – entsprechend der Wirkdauer – angewendet werden.

Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 35 kg und 45 kg sollten als Einzeldosis 0,2 mg Buprenorphin erhalten, bei Bedarf alle 6-8 Stunden. Dies entspricht einer durchschnittlichen Einzeldosis von 5 Mikrogramm/kg Körpergewicht.

Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 16 kg und 35 kg sollten als Einzeldosis 100 Mikrogramm Buprenorphin erhalten, bei Bedarf alle 6-8 Stunden. Die Sublingualtabletten sind nicht teilbar. Andere Buprenorphin enthaltende Arzneimittel decken die Dosierung von 100 Mikrogramm ab.

Buprenorphin sollte nicht bei Kindern unter 2 Jahren oder bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 16 kg angewendet werden.

Leberfunktionsstörung

Buprenorphin wird in der Leber metabolisiert. Ausmaß und Dauer seiner Wirkung können bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verändert sein. Deshalb sollte die Dosis von Buprenorphin-HEXAL sublingual bei diesen Patienten entsprechend angepasst werden.

Art der Anwendung

Die Sublingualtabletten werden unter die Zunge gelegt und lösen sich dort innerhalb von 5-10 Minuten auf. Bei sehr trockener Mundschleimhaut können einige Tropfen Flüssigkeit den Lösungsvorgang beschleunigen.

Die Sublingualtabletten dürfen nicht gelutscht, gekaut oder geschluckt werden.

Ambulante Patienten sollten zu Beginn der Behandlung während und für 1-2 Stunden nach der Anwendung von Buprenorphin-HEXAL sublingual ruhen.

Behandlungsziele und Absetzen der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Buprenorphin-HEXAL sublingual sollte eine Behandlungsstrategie, einschließlich Behandlungsdauer und Behandlungszielen sowie ein Plan für das Behandlungsende gemeinsam mit dem Patienten und in Übereinstimmung mit den Leitlinien zur Schmerztherapie vereinbart werden. Während der Behandlung sollte ein häufiger Kontakt zwischen Arzt und Patient stattfinden, um die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung zu beurteilen, die Beendigung der Behandlung in Erwägung zu ziehen und die Dosis bei Bedarf anzupassen. Wenn ein Patient die Therapie mit Buprenorphin-HEXAL sublingual nicht mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis schrittweise zu reduzieren, um Entzugserscheinungen zu vermeiden. Bei unzureichender Schmerzkontrolle sollte die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Gewöhnung (Toleranz) und einer Progression der Grunderkrankung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Anwendungsdauer

Buprenorphin-HEXAL sublingual soll nicht länger als notwendig angewendet werden.

Dauer der Anwendung

Buprenorphin-HEXAL sublingual darf nicht länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn eine längerdauernde Schmerzbehandlung erforderlich ist, sollte regelmäßig und in kurzen Abständen überprüft werden (gegebenenfalls durch Anwendungspausen), ob und in welcher Dosis Buprenorphin-HEXAL sublingual weiter gegeben werden kann.

Über eine längerfristige Anwendung von Buprenorphin-HEXAL sublingual bei Kindern liegen bisher keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vor.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, zentral wirksame Analgetika oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- opioidabhängige Patienten und zur Drogensubstitution
- schwere Ateminsuffizienz
- schwere Leberfunktionsstörung

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Atemdepression

Wie bei anderen stark wirksamen Opioiden kann innerhalb des empfohlenen Dosisbereichs bei Patienten unter therapeutischen Dosen von Buprenorphin eine klinisch bedeutsame Atemdepression auftreten. Buprenorphin ist mit Vorsicht bei Patienten mit beeinträchtigter Atemfunktion (z. B. chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Asthma, Cor pulmonale, verringerte Atemreserve, Hypoxie, Hyperkapnie oder vorbestehende Atemdepression) anzuwenden.

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Buprenorphin Sublingualtabletten Patienten verabreicht werden, die Arzneimittel mit zentral dämpfender/atemdepressiver Wirkung gegenwärtig einnehmen oder vor Kurzem angewendet haben (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten mit körperlichen und/oder den oben genannten pharmakologischen Risikofaktoren ist eine Überwachung erforderlich, und es kann eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden.

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

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

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

Serotoninsyndrom

Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin 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)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Buprenorphin-HEXAL sublingual können sich eine Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit und eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln. Die wiederholte Anwendung von Buprenorphin-HEXAL sublingual kann zu einer Opioidgebrauchsstörung führen. Eine höhere Dosis und längere Dauer der Opioidbehandlung können das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln. Durch Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Buprenorphin-HEXAL sublingual kann es zu einer Überdosierung und/oder zum Tod kommen. Das Risiko, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln, ist bei Patienten mit einer Substanzgebrauchsstörung (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären Vorgeschichte (Eltern oder Geschwister), bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen in der persönlichen Vorgeschichte (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) erhöht.

Vor Beginn der Behandlung mit Buprenorphin-HEXAL sublingual und während der Behandlung sollten die Behandlungsziele und ein Plan für die Beendigung der Behandlung mit dem Patienten vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung sollte der Patient außerdem über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufgeklärt werden. Den Patienten sollte geraten werden, sich bei Auftreten dieser Anzeichen mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

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.

Abhängigkeit

Buprenorphin ist ein partieller μ (my)-Opiatrezeptor-Agonist und die chronische Anwendung kann zu einer Abhängigkeit vom Opioid-Typ führen. Kontrollierte Studien beim Menschen und bei Tieren zeigen, dass Buprenorphin ein geringeres Abhängigkeitspotenzial als Opioid-Vollagonisten, wie z. B. Morphin, hat.

Ein abruptes Absetzen der Behandlung nach chronischer Anwendung wird nicht empfohlen, da es zu einem verzögert auftretenden Entzugssyndrom kommen kann. Entzugssymptome sind u. a. Erregtheit, Angstzustände, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinesie, Tremor und gastrointestinale Störungen.

Bei hierfür empfänglichen Patienten kann eine Abhängigkeit zur Selbstmedikation des Arzneimittels führen, obwohl die Schmerzzustände nicht länger bestehen. Patienten dürfen die vom Arzt verordnete Dosierung von Buprenorphin-HEXAL sublingual nicht überschreiten und es ist ihnen dringend anzuraten, mit ihrem Arzt in Verbindung zu treten, wenn gegenwärtig weitere verschreibungspflichtige Arzneimittel angewendet oder für die künftige Anwendung verordnet werden.

Anwendung bei opioidabhängigen Patienten

Buprenorphinhaltige Analgetika können bei opioidabhängigen Patienten, die Opioid-Vollagonisten wie Methadon oder Heroin erhalten, Entzugssymptome hervorrufen.

In gleicher Weise sollte Buprenorphin als Analgetikum nur mit Vorsicht bei Personen verschrieben werden, die bekannterweise Missbrauch betreiben oder bei Patienten mit Opioidabhängigkeit in der Anamnese.

Beim Menschen wurden mit Buprenorphin geringe euphorisierende Wirkungen beobachtet. Dies könnte dazu führen, dass das Präparat zu einem gewissen Grad missbräuchlich angewendet wird. Der gegenwärtig bestehende Ausprägungsgrad der Abhängigkeit sollte bei Patienten mit Opioidabhängigkeit und Missbrauch von Opioiden in der Anamnese vor einer Behandlung mit Buprenorphin beurteilt werden.

Es liegen Berichte über Missbrauch von Buprenorphin vor. Missbrauch bezieht sich auf die Einführung von Buprenorphin in den illegalen Markt entweder durch Patienten oder Personen, die durch Diebstahl an Patienten oder aus Apotheken an das Arzneimittel gelangen. Diese illegale Verwendung kann zu neuen Abhängigen führen, die Buprenorphin als Hauptdroge missbrauchen, mit den Risiken einer Überdosierung, der Ausbreitung von hämatogen übertragenen Virusinfektionen und einer Atemdepression.

Leberfunktionsstörung

In einer Postmarketingstudie wurde die Auswirkung einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Buprenorphin untersucht. Da Buprenorphin vorwiegend in der Leber metabolisiert wird, wurden bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung erhöhte Plasmaspiegel festgestellt. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer durch erhöhte Buprenorphinkonzentration verursachten Toxizität oder Überdosierung überwacht werden. Buprenorphin sollte bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz ist die Anwendung von Buprenorphin kontraindiziert.

Es wurde nachgewiesen, dass Buprenorphin den Druck im Gallengang in ähnlichem Umfang erhöht wie andere Opioidanalgetika, sodass eine Gabe bei Patienten mit Erkrankungen der Gallenwege mit Vorsicht erfolgen muss.

Nierenfunktionsstörung

Die Ausscheidung über die Nieren kann verzögert sein, da ungefähr 30 % der gegebenen Dosis über die Nieren ausgeschieden werden. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kommt es zu einer Anreicherung von Buprenorphin-Metaboliten. Bei der Behandlung von Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion oder schwerer Niereninsuffizienz ist besondere Vorsicht angezeigt ($CL_{Cr} < 30$ ml/min).

Anwendung bei ambulanten Patienten

Buprenorphin kann die mentalen oder körperlichen Fähigkeiten beeinträchtigen, die für potenziell gefährliche Tätigkeiten erforderlich sind, wie z. B. Steuern eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen. Die Patienten sind entsprechend zu warnen.

Kardiovaskuläre Wirkungen

Buprenorphin kann bei einigen Patienten eine geringe Senkung der Pulsfrequenz und des Blutdrucks hervorrufen. Wie andere Opioide kann Buprenorphin bei ambulanten Patienten eine orthostatische Hypotonie hervorrufen.

Kopfverletzungen und erhöhter intrakranieller Druck

Opiode können möglicherweise den Liquordruck erhöhen und sollten daher mit Vorsicht bei Patienten mit Kopfverletzungen, intrakraniellen Läsionen und anderen Zuständen mit möglicher Erhöhung des Liquordrucks angewendet werden. Dieser Effekt in Kombination mit der atemdepressiven Wirkung kann bei Patienten mit Kopfverletzungen deutlich verstärkt sein. Da Buprenorphin auch Miosis und Veränderungen des Bewusstseinszustands verursachen kann, kann der klinische Verlauf bei Patienten mit Kopfverletzungen verschleiert und die Beurteilung des Krankheitsbildes erschwert werden.

Akute abdominale Erkrankungen

Wie bei anderen μ -Opioidrezeptor-Agonisten könnte die Gabe von Buprenorphin die Diagnose und den Verlauf bei Patienten mit akuten abdominalen Erkrankungen verschleiern.

Allgemeine Warnhinweise für die Arzneimittelklasse der Opiode

Bei Patienten mit folgenden Erkrankungen ist eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung erforderlich:

- Myxödem oder Hypothyreoidismus
- Nebenniereninsuffizienz (z. B. Morbus Addison)
- ZNS-Depression oder Koma
- toxische Psychosen
- Prostatahypertrophie oder Harnleiterstenose
- akute Alkoholkrankheit
- Delirium tremens
- Kyphoskoliose mit restriktiven Atemwegsstörungen
- Vorsicht bei älteren oder geschwächten Patienten und bei Patienten, die erst kürzlich mit Narkoanalgetika behandelt wurden

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).

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.

Die Anwendung des Arzneimittels Buprenorphin-HEXAL sublingual kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Eine missbräuchliche Anwendung von Buprenorphin-HEXAL sublingual zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose und Natrium

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine Abnahme der Leberdurchblutung, die durch bestimmte Allgemeinanästhetika (z. B. Halothan) und andere Arzneimittel induziert werden kann, kann die hepatische Elimination von Buprenorphin verlangsamen. Da die hepatische Elimination bei der Gesamtclearance von Buprenorphin eine relativ große Rolle (~ 70 %) spielt, können bei der Anwendung zusammen mit Anästhetika wie Halothan niedrigere Initialdosen und eine vorsichtige Dosistitration erforderlich sein.

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Buprenorphin-HEXAL sublingual zusammen mit:

Alkoholischen Getränken oder alkoholhaltigen Arzneimitteln

Buprenorphin sollte nicht zusammen mit alkoholischen Getränken oder Alkohol enthaltenden Arzneimitteln eingenommen werden. Durch Alkohol wird die sedierende Wirkung von Buprenorphin verstärkt (siehe Abschnitt 4.7).

Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln 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).

Anderen zentral dämpfenden Substanzen

Bei Einnahme von zentral dämpfenden Substanzen zusammen mit Buprenorphin kann die dämpfende Wirkung auf das Zentralnervensystem verstärkt werden. Das verminderte Niveau der Aufmerksamkeit kann dazu führen, dass das Lenken eines Fahrzeugs und die Nutzung von Maschinen gefährlich werden. Zu den zentral dämpfenden Substanzen zählen andere Opioid-Derivate (wie z. B. Methadon, Analgetika, Antitussiva), Anästhetika, Phenothiazine, andere Tranquilizer und sedierende Schlafmittel, bestimmte Antidepressiva, sedierende H₁-Rezeptorantagonisten, Barbiturate, andere Anxiolytika als Benzodiazepine, Neuroleptika, Clonidin und verwandte Substanzen. Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin und Gabapentinen (Gabapentin und Pregabalin) kann zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung, Koma oder Tod führen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Naltrexon

Naltrexon ist ein Opioidantagonist, der die pharmakologischen Wirkungen von Buprenorphin blockieren kann. Bei Patienten, die eine physische Abhängigkeit gegenüber Buprenorphin entwickelt haben, sollte die gleichzeitige Anwendung von Naltrexon und Buprenorphin aufgrund der potenziellen Wechselwirkung, die eine wirksame Schmerzbehandlung verhindert und zu plötzlich einsetzenden Opioidentzugssymptomen führen kann, vermieden werden.

Weiteren Opioidanalgetika

Die schmerzhemmende Wirkung vollagonistischer Opioide könnte durch kompetitive Rezeptorblockade durch den partiellen Agonisten Buprenorphin beeinträchtigt werden. Bei Patienten, die eine physische Abhängigkeit von Vollagonisten entwickelt haben, könnte die Gabe des partiellen Agonisten Buprenorphin Entzugserscheinungen hervorrufen (siehe Abschnitt 4.4).

CYP3A4-Inhibitoren

Nachdem der Metabolismus von Buprenorphin über das Isozym CYP3A4 erfolgt, könnte die gleichzeitige Gabe von CYP3A4-Inhibitoren zu einer herabgesetzten Clearance von Buprenorphin führen. In einer Studie zur Wechselwirkung von Buprenorphin und Ketoconazol wurden erhöhte Konzentrationen an Buprenorphin und Norbuprenorphin gemessen. Eine engmaschige Überwachung ist daher bei Patienten erforderlich, die Buprenorphin gleichzeitig mit CYP3A4-Inhibitoren wie Macrolid-Antibiotika (z. B. Erythromycin), Antimykotika der Azol-Klasse (z. B. Ketoconazol), Gestoden, Triacetyloleandomycin oder Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Indinavir, Saquinavir und Atazanavir) erhalten. Vorsicht ist angeraten bei der Gabe von Buprenorphin an Patienten, die diese Arzneimittel anwenden, und es sollten gegebenenfalls Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden.

CYP3A4-Induktoren

CYP3A4-Induktoren wie Phenobarbital, Rifampicin, Carbamazepin und Phenytoin induzieren den Metabolismus und können zu einer erhöhten Clearance von Buprenorphin führen. Vorsicht ist angeraten bei der Gabe von Buprenorphin an Patienten, die diese Arzneimittel anwenden, und es sollten gegebenenfalls Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden.

Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern)

Ausgehend von der Erfahrung mit Morphin ist eine Wirkungssteigerung von Opioiden möglich (siehe Abschnitt 4.4).

Serotonergen Arzneimitteln

Serotonerge Arzneimittel wie MAO-Hemmer, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors, SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (Serotonin Norepinephrine Re-Uptake Inhibitors, SNRI) oder trizyklische Antidepressiva, da das Risiko eines Serotoninsyndroms, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, erhöht ist (siehe Abschnitt 4.4).

Bislang wurden keine erwähnenswerten Wechselwirkungen mit Kokain beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden und kontrollierten Studien zu Schwangeren vor.

Niedrig dosierte Buprenorphin-Präparate sollten während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fetus überwiegt.

Gegen Ende der Schwangerschaft kann die Gabe hoher Dosen auch nach kurzer Anwendungsdauer zu einer Atemdepression des Neugeborenen führen.

Während des letzten Schwangerschaftstrimesters kann die chronische Anwendung von Buprenorphin für ein Entzugssyndrom bei Neugeborenen verantwortlich sein.

Buprenorphin darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Analyse unbedingt erforderlich erscheint. Dabei muss eine engmaschige Überwachung der Schwangeren, des Fetus und des Neugeborenen durch den Arzt erfolgen.

Stillzeit

Da Buprenorphin und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen, sollte Buprenorphin nicht während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor. Bei Ratten wurden keine unerwünschten Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit oder das allgemeine Fortpflanzungspotenzial beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

Die Patienten sollten davor gewarnt werden, ein Fahrzeug zu führen oder gefährliche Maschinen zu bedienen, falls Buprenorphin ihre Fähigkeiten diese Tätigkeiten auszuüben beeinträchtigt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung von Buprenorphin ist Müdigkeit. Schlaf, aus dem der Patient leicht geweckt werden kann, tritt vor allem bei Anwendung in der postoperativen Phase auf.

In klinischen Studien wurden als sehr häufig auftretende Nebenwirkungen Sedierung, Vertigo, Schwindelgefühl und Übelkeit beobachtet.

Tabelle der Nebenwirkungen

In der nachfolgenden Tabelle sind die in klinischen Studien und/oder nach Markteinführung beobachteten Nebenwirkungen aufgeführt.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

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 ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

In klinischen Studien und/oder nach Markteinführung beobachtete Nebenwirkungen (kategorisiert nach Systemorganklassen)

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems			allgemeine (systemische) Überempfindlichkeitsreaktionen		anaphylaktischer Schock	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				verminderter Appetit		
Psychiatrische Erkrankungen			Verwirrheitszustände, euphorische Stimmung, Nervosität, Depression, psychotische Störung, Halluzination, Depersonalisierung, Desorientierung, Dysphorie, Agitation			Arzneimittelabhängigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sedierung, Schwindel, Ermüdung, Insomnie, Benommenheit	Kopfschmerzen	Dysarthrie, Parästhesie, Koma, Tremor, Erschöpfung, Mundtrockenheit, verwachsene Sprache, Spasmen, fehlende Muskelkoordination	Krampfanfälle, anomale Koordination		Schläfrigkeit
Augenerkrankungen		Miosis	verschwommenes Sehen, Doppeltsehen, Beeinträchtigung des Sehvermögens, Konjunktivitis			
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Drehschwindel		Tinnitus			
Herzerkrankungen			Tachykardie, Bradykardie, Cyanose, atrioventrikulärer Block zweiten Grades			
Gefäßerkrankungen		orthostatische Hypotonie	Hypertonie, Blässe			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Hypoventilation, Atemdepression	Dyspnoe, Apnoe (Atemstillstand)		Bronchospasmus	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen	Obstipation, Dyspepsie, Flatulenz, Diarrhö, Appetitlosigkeit			Karies
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hyperhidrose	Juckreiz, Hautausschlag, Urtikaria		angioneurotisches Ödem (Quincke Ödem)	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Miktionsbeschwerden, Harnretention			

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Asthenie, Unwohlsein, Hautrötung mit Hitzegefühl			Unwirksamkeit des Arzneimittels, Arzneimittelwechselwirkung, Erschöpfung

Bei der Anwendung von Buprenorphin zur Substitutionstherapie wurden darüber hinaus folgende Nebenwirkungen beobachtet:

Nervensystem: Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit

Herz-Kreislaufsystem: Ohnmacht, Blutdruckabfall

Respirationstrakt: Atemdepression

Leber: Lebernekrose und Hepatitis

Initial kann es nach der Anwendung von Buprenorphin-HEXAL sublingual zu Kreislaufregulationsstörungen kommen.

Bei Anwendung von Buprenorphin kann es zu lokaler Reizung der Mundschleimhaut (teilweise mit Geschwürbildung und Blutungsneigung) kommen.

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Buprenorphin-HEXAL sublingual 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).

Bei opioidabhängigen Patienten kann die erste Anwendung von Buprenorphin zu Entzugssymptomen führen, die mit denen bei der Anwendung von Naloxon vergleichbar sind.

Das Sicherheitsprofil von Buprenorphin-HEXAL sublingual bei Kindern ist vergleichbar mit dem bei Erwachsenen.

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

Buprenorphin hat aufgrund seiner partiellen Opioid-agonistischen/antagonistischen Eigenschaften eine hohe Sicherheitsbreite.

Allerdings können auch Dosen im therapeutischen Bereich bei Patienten mit geringer Opioidverträglichkeit (insbesondere bei Kindern) zu schweren Vergiftungen (Intoxikationen) führen.

Auch wenn die antagonistische Aktivität von Buprenorphin sich bei Dosen manifestieren kann, die etwas über dem empfohlenen therapeutischen Bereich liegen, könnten Dosen im empfohlenen therapeutischen Bereich unter gewissen Umständen eine klinisch bedeutsame Atemdepression hervorrufen (siehe Abschnitt 4.4).

Symptome

Symptome einer übermäßigen Buprenorphin-Wirkung sind durch Beschwerden wie „sich komisch fühlen“, schlechte Konzentrationsfähigkeit, Schläfrigkeit und (möglicherweise) Schwindelgefühl im Stehen gekennzeichnet. Zu den Manifestationen einer akuten Überdosierung zählen Miosis, Sedierung, Hypotonie, Atemdepression (Verringerung der

Atemfrequenz und/oder des Atemvolumens, Cheyne-Stokes-Atmung, Zyanose), extreme Schläfrigkeit, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma, Erschlaffung der Skelettmuskulatur, feuchtkalte Haut und Bradykardie.

Übelkeit und Erbrechen können auftreten.

Das Hauptsymptom, das eine Intervention erfordert, ist die Atemdepression, die zu Atemstillstand und Tod führen kann.

Behandlung

Im Falle einer versehentlichen Überdosierung ist der kardiale und respiratorische Zustand des Patienten engmaschig zu überwachen und es sind entsprechende unterstützende Maßnahmen einzuleiten. Nach einer standardmäßigen Intensivversorgung sind die Symptome der Atemdepression zu behandeln. Offene Atemwege und unterstützende oder kontrollierte künstliche Beatmung müssen sichergestellt werden. Bei Erbrechen ist darauf zu achten, dass es zu keiner Aspiration des Erbrochenen kommt. Der Patient sollte in eine Einrichtung verbracht werden, die mit einer kompletten Apparatur zur Wiederbelebung ausgerüstet ist. Die Anwendung eines Opioidantagonisten, d. h. Naloxon, wird trotz des im Vergleich zur Wirkung bei Opioid-Vollagonisten möglicherweise mäßigen Effekts bei der Behebung der Atemsymptome durch Buprenorphin empfohlen. Naloxon könnte zur Behebung der durch Buprenorphin hervorgerufenen Atemdepression nicht wirksam sein. Daher sollte die primäre Behandlung der Überdosierung die Wiederherstellung einer angemessenen Atemtätigkeit, im Bedarfsfall durch mechanische Unterstützung, sein.

Bei der Festlegung der Behandlungsdauer und der medizinischen Überwachung, die zur Behebung der Auswirkungen einer Überdosis erforderlich sind, ist 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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika; Opioid; Oripavin-Derivate
ATC-Code: N02AE01

Wirkmechanismus

Buprenorphin ist ein starkes, zentral wirkendes Analgetikum mit opioidagonistischen und opioidantagonistischen Eigenschaften. Die analgetische Wirkung beruht auf der Interaktion mit spezifischen Opioidrezeptoren (im Wesentlichen μ -Rezeptoren) im Zentralnervensystem.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die lange Wirkdauer von 6-8 Stunden wird durch die langsame Dissoziation des Buprenorphin vom Rezeptor sowie durch die begrenzte Aufhebbarkeit der Wirkung durch Morphin-Antagonisten aufgrund der hohen Affinität von Buprenorphin zum Rezeptor erklärt.

Buprenorphin kann einen Abfall oder – selten – auch einen Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck verursachen und wirkt außerdem antitussiv und atemdepressorisch.

Wird Buprenorphin nach reinen Opioidagonisten eingesetzt, so kann in Abhängigkeit von der Höhe der Dosis der antagonistische Effekt zum Tragen kommen, d. h. die Wirkung der Agonisten, wie z. B. Morphin, kann abgeschwächt oder aufgehoben werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Buprenorphin wird nach sublingualer Gabe gut resorbiert. Die analgetische Wirkung setzt nach sublingualer Gabe nach etwa 30 Minuten ein. Die Wirkung erreicht nach 60-120 Minuten ihr Maximum und hält 6-8 Stunden an.

Maximale Plasmaspiegel werden innerhalb von ca. 200 Minuten nach sublingualer Gabe erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit nach sublingualer Applikation liegt bei 55 %.

Verteilung

Nach intravenöser Injektion von Buprenorphin sinken die Plasmaspiegel in der Anfangsphase mit einer Halbwertszeit von 2-5 Minuten schnell ab (Verteilungsphase).

10 Minuten nach der i.m.-Injektion entsprechen die Wirkspiegel denen nach i.v.-Injektion.

Im menschlichen Plasma wird Buprenorphin zu 96 % an Proteine gebunden, größtenteils an alpha- und beta-Globuline. Eine Beeinflussung der Proteinbindung von Antikoagulanzen (albumingebunden) ist daher wenig wahrscheinlich.

Liquorgängigkeit

Buprenorphin durchdringt die Blut-Hirn-Schranke und ist in allen Gehirnabschnitten nachweisbar. Die Konzentration ist in der Hypophyse am höchsten, im Kleinhirn und Rückenmark niedriger.

Plazentagängigkeit

Untersuchungen bei trächtigen Ratten zeigen, dass Buprenorphin die Plazentaschranke passiert. Die Buprenorphin-Gewebespiegel des Fetus entsprechen zu Beginn der Schwangerschaft den mütterlichen Plasmaspiegeln. Mit fortschreitender Schwangerschaft ist Buprenorphin teilweise im Gastrointestinaltrakt des Fetus nachweisbar.

Erst kurz vor der Geburt kann Buprenorphin von der fetalen Leber abgebaut werden und wird dann in Form von Derivaten im fetalen Magen-Darm-Trakt gefunden.

Übergang in die Muttermilch

Untersuchungen an Ratten haben gezeigt, dass Buprenorphin in die Muttermilch übertritt.

Biotransformation und Elimination

Buprenorphin wird in der Leber metabolisiert. Es unterliegt einem Phase 1 (N-Dealkylierung)- und einem Phase 2 (O- und/oder N-Glukuronidierung)-Metabolismus.

Unverändertes Buprenorphin und die Metaboliten werden auch biliär ausgeschieden.

Die Ausscheidung erfolgt innerhalb von 7 Tagen hauptsächlich über die Fäzes und zu 27 % über den Urin.

Während in den Fäzes vor allem unverändertes Buprenorphin nachgewiesen wird, finden sich im Urin vor allem Glukuronid-Derivate des Buprenorphins und des N-Dealkylbuprenorphins. Die langsame fäkale Exkretionsrate lässt auf das Bestehen eines enterohepatischen Kreislaufs schließen.

Die terminale Halbwertszeit beträgt etwa 3 Stunden. Die terminale Halbwertszeit nach i.m.-Gabe liegt ebenfalls bei 3 Stunden.

Pharmakokinetisches/pharmakodynamisches Verhältnis

Wegen der lang anhaltenden Rezeptorbindung korrelieren die pharmakodynamischen Wirkungen nicht mit Blutkonzentrationen oder der Eliminationshalbwertszeit von Buprenorphin.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Ratten wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität oder auf die allgemeine Reproduktionsfähigkeit beobachtet. Untersuchungen an Ratten und Kaninchen haben Hinweise auf Fetotoxizität und Postimplantationsverluste ergeben.

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 darauf 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 Potenzial von Buprenorphin zeigten keine klinisch relevanten Effekte.

Langzeituntersuchungen an Ratte und Maus ergaben keine für den Menschen relevanten Hinweise auf ein kanzerogenes Potenzial.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Citronensäure
- Lactose-Monohydrat
- Mannitol (Ph.Eur.)
- Natriumcitrat (Ph.Eur.)
- Natriumstearyl fumarat (Ph.Eur.)
- vorverkleisterte Stärke (Mais)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

ALU/PVC/PVDC-Blisterpackungen

Packungsgrößen: 7, 10, 20, 24, 28, 30, 48, 50 oder 70 Sublingualtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG

Industriestraße 25

83607 Holzkirchen

Telefon: (08024) 908-0

Telefax: (08024) 908-1290

E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Buprenorphin-HEXAL sublingual 0,2 mg
79878.00.00

Buprenorphin-HEXAL sublingual 0,4 mg
79879.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen: 03. August 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 05. Mai 2018

10. STAND DER INFORMATION

August 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel