

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Buprenorphin ratiopharm 2 mg Sublingualtabletten

Buprenorphin ratiopharm 8 mg Sublingualtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2 mg Sublingualtabletten

Jede Sublingualtablette enthält 2 mg Buprenorphin (als Buprenorphinhydrochlorid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 43,9 mg Lactose-Monohydrat und 0,19 mg Gelborange-S (E110).

8 mg Sublingualtabletten

Jede Sublingualtablette enthält 8 mg Buprenorphin (als Buprenorphinhydrochlorid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 175,6 mg Lactose-Monohydrat und 0,76 mg Gelborange-S (E110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Sublingualtablette.

2 mg Sublingualtabletten: Hellorange, 5 x 8 mm große, ovale, bikonvexe Tabletten, ohne Filmüberzug, mit der Prägung „B“ auf einer Seite.

8 mg Sublingualtabletten: Hellorange, 7,35 x 13,35 mm große, ovale, bikonvexe Tabletten, ohne Filmüberzug, mit der Prägung „B“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Substitutionsbehandlung der Opioidabhängigkeit im Rahmen einer umfassenden therapeutischen Überwachung von medizinischer, sozialer und psychologischer Behandlung.

Die Behandlung ist für die Anwendung bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 15 Jahren und älter vorgesehen, die der Suchtbehandlung zugestimmt haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss unter Überwachung eines in der Behandlung der Opiatabhängigkeit/Opiatsucht erfahrenen Arztes erfolgen.

Dosierung

Es wird empfohlen, dass die Behandlung mit Buprenorphin als Teil eines umfassenden Managements der Opioid-Arzneimittel-Abhängigkeit verordnet wird.

Das Behandlungsergebnis hängt von der verschriebenen Dosis sowie auch von den damit kombinierten durchgeführten medizinischen, psychologischen, sozialen und erzieherischen Maßnahmen bei der Überwachung des Patienten ab.

Vorsichtsmaßnahmen, die vor der Einleitung der Behandlung zu treffen sind

Bei Einleitung der Behandlung mit Buprenorphin muss der behandelnde Arzt das partiell agonistische Profil des Moleküls gegenüber den μ -Opiat-Rezeptoren beachten, das Entzugserscheinungen bei Opioid-abhängigen Patienten verschlimmern kann.

Es sollten die Art der Opioidabhängigkeit (d.h. lang- oder kurzwirksames Opioid), der Zeitraum seit der letzten Opioidanwendung und der Grad der Opioidabhängigkeit berücksichtigt werden. Zur Verhinderung eines beschleunigten Entzugs sollte eine Einleitung mit Buprenorphin ratiopharm erst dann erfolgen, wenn objektive und eindeutige Anzeichen eines Entzugs vorliegen.

Bei Patienten, die von Heroin oder kurzzeitig wirkenden Opioiden abhängig sind, ist die erste Dosis von Buprenorphin erst zu beginnen, wenn objektive Anzeichen des Absetzens auftreten (diese zeigen sich z.B. auf einer Skala, die einen leichten bis mäßig ausgeprägten Entzug auf einer validierten COW-Skala [Clinical Opiate Withdrawal Scale] anzeigt).

Bei Patienten unter Methadon muss die Methadondosis vor Beginn der Buprenorphin-Therapie auf maximal 30 mg/Tag reduziert werden. Die lange Halbwertszeit von Methadon soll bei Beginn der Buprenorphin-Therapie in Betracht gezogen werden. Die erste Dosis von Buprenorphin sollte erst beim Auftreten von Entzugserscheinungen und im Allgemeinen, aufgrund der langen Halbwertszeit von Methadon, frühestens 24-48 Stunden nachdem der Patient zuletzt Methadon angewendet hat, verabreicht werden. Buprenorphin kann bei methadonabhängigen Patienten das Auftreten von Entzugssymptomen beschleunigen.

Tests zu den Ausgangswerten der Leberfunktion und eine Dokumentation des viralen Hepatitis-Status⁷ werden vor Beginn der Therapie empfohlen. Eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktion wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Einleitung der Therapie (Induktion)

Die Initialdosis beträgt 0,8 mg bis 4 mg, verabreicht als Einzel-Tagesdosis.

Während der Induktionstherapie wird die tägliche Überwachung der Dosierung empfohlen, um die richtige sublinguale Platzierung der Dosis sicherzustellen und um das Ansprechen des Patienten auf die Behandlung als Anleitung für eine wirksame Dosisanpassung gemäß der klinischen Wirkung zu beobachten.

Dosiseinstellung und Erhaltungstherapie

Die Dosis muss einmal pro Tag eingenommen werden. Die 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. Die mittlere Erhaltungsdosis beträgt 8 mg, wobei einzelne Patienten bis zu 16 mg/Tag benötigen. Die maximale Tagesdosis sollte 16 mg nicht überschreiten. Die Dosis richtet sich nach dem klinischen Status und dem Allgemeinzustand des Patienten. Es wird die tägliche Ausgabe von Buprenorphin empfohlen, besonders während der Einleitung der Therapie. Dann, nach der Stabilisierung, kann dem Patienten der Bedarf für ein paar Behandlungstage ausgehändigt werden. Es wird jedoch empfohlen, dass die Menge des zur Verfügung gestellten Produktes auf maximal 7 Tage begrenzt sein soll.

Dosisreduktion und Abbrechen der Behandlung (Ausschleichen)

Wenn die klinische Evaluierung und der Wille des Patienten zum Überdenken eines Behandlungsabbruchs führen, muss dieser mit Vorsicht erreicht werden. Die Entscheidung, die Therapie mit Buprenorphin nach einer Phase der Erhaltung oder kurzfristigen Stabilisierung abzubrechen, muss als Teil eines umfassenden Therapieplans getroffen werden. Zur Vermeidung von Entzugserscheinungen und möglichem Rückfall zum Drogenkonsum, kann in günstigen Fällen die

Dosis von Buprenorphin schrittweise über die Zeit verringert werden, bis die Behandlung abgebrochen werden kann.

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. Die Verfügbarkeit der Sublingualtabletten in den Stärken von 0,4 mg, 2 mg und 8 mg macht eine Titration der Dosis nach unten möglich. Die Patienten sollten nach der gezielten Beendigung der Buprenorphin-Behandlung beobachtet werden, da die Möglichkeit eines Rückfalls besteht.

Besondere Patientengruppen

Ältere Personen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Buprenorphin bei älteren Patienten im Alter über 65 Jahren wurden nicht untersucht. Es kann keine Empfehlung zur Dosierung bei älteren Patienten gegeben werden.

Leberfunktionsstörung

Der Effekt einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Buprenorphin ist nicht bekannt. Da Buprenorphin erheblich metabolisiert wird, ist zu erwarten, dass die Plasmawerte bei Patienten mit mäßig ausgeprägter und schwerer Leberfunktionsstörung höher sind. Da die Pharmakokinetik von Buprenorphin bei Patienten mit Leberfunktionsstörung verändert sein kann, werden bei Patienten mit leichter bis mäßig ausgeprägter Leberfunktionsstörung niedrigere Dosen und eine sorgfältige Dosistitration empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Buprenorphin ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.3).

Tests zu den Ausgangswerten der Leberfunktion und eine Dokumentation des viralen Hepatitis-Status^{*} werden vor Beginn der Therapie empfohlen. Patienten, die bezüglich einer viralen Hepatitis positiv sind, gleichzeitig andere Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5) erhalten und/oder eine bestehende Leberfunktionsstörung haben, haben ein erhöhtes Risiko für eine Leberschädigung. Eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktion wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung

Eine Anpassung der Dosis von Buprenorphin ist im Allgemeinen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance < 30 ml/min) ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Buprenorphin bei Kindern im Alter unter 15 Jahren wurden nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

Aufgrund des Fehlens von Daten bei Jugendlichen (im Alter von 15–17 Jahren), sind Patienten in dieser Altersgruppe während der Behandlung noch genauer zu überwachen.

Art der Anwendung

Die Verabreichung erfolgt sublingual: Die behandelnden Ärzte müssen die Patienten anweisen, dass der sublinguale Verabreichungsweg der einzig wirksame und unbedenkliche Verabreichungsweg dieses Arzneimittels ist. Die Tablette ist unter der Zunge zu platzieren bis sie sich vollständig aufgelöst hat, was üblicherweise innerhalb von 5 bis 10 Minuten erfolgt. Die Patienten dürfen nicht schlucken und keine Nahrung oder Getränke konsumieren, bis sich die Tablette vollständig aufgelöst hat.

Eine Dosis wird zusammengestellt aus Buprenorphin ratiopharm 2 mg und Buprenorphin ratiopharm 8 mg, die sublingual platziert werden können, und zwar gleichzeitig oder in geteilten Portionen; die zweite Portion kann direkt, nachdem sich die erste Portion aufgelöst hat, sublingual platziert werden.

Für die spezielle Dosierungsanleitung während der Einleitungs-, Stabilisierungs- und Erhaltungstherapie siehe die Abschnitte oben mit den Überschriften „Einleitung der Therapie (Induktion)“ und „Dosisstabilisierung und Erhaltungstherapie“.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Kinder unter 15 Jahren.
- Schwere respiratorische Insuffizienz.
- Schwere Leberinsuffizienz.
- Akuter Alkoholismus oder Delirium tremens.
- Kombination mit Methadon, Level III Opioid-Analgetika, Naltrexon, Nalmefen (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dieses Arzneimittel wird ausschließlich zur Behandlung der Opioid-Arzneimittel-Abhängigkeit empfohlen.

Anwendung bei Jugendlichen: Aufgrund des Fehlens von Daten bei Jugendlichen (im Alter von 15 - 17 Jahren) sind Patienten in dieser Altersgruppe während der Behandlung noch genauer zu überwachen.

Es wird auch empfohlen, dass die Behandlung durch einen Arzt, der ein umfassendes Management des Opioid-abhängigen Patienten sicherstellt, verschrieben wird (siehe „Annex II“).

Missbrauch, nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch und Entwendung

Buprenorphin kann ähnlich wie andere legale oder illegale Opioide missbräuchlich oder unsachgemäß angewendet werden. Zu den Risiken des Missbrauchs oder des nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs zählen Überdosierung, Verbreitung von durch Blut übertragener viraler Infektionen oder von lokalisierten und systemischen Infektionen, respiratorische Depression und Leberschädigung. Die missbräuchliche Anwendung von Buprenorphin durch jemand anderen als den Patienten birgt ein zusätzliches Risiko neuer drogenabhängiger Personen, die Buprenorphin als primäre Missbrauchsdroge verwenden, und kann vorkommen, wenn das Arzneimittel für den illegalen Gebrauch direkt vom betreffenden Patienten verteilt wird oder wenn das Arzneimittel nicht genügend gegen Diebstahl geschützt wird.

In Fällen von intravenösem Arzneimittelmissbrauch wurde über lokale Reaktionen, manchmal septisch (Abszess, Cellulitis), und möglicherweise schwerer Hepatitis und anderen akuten Infektionen, wie Pneumonie und Endokarditis, berichtet.

Eine suboptimale Behandlung mit Buprenorphin kann einen Arzneimittelmissbrauch durch den Patienten zur Folge haben, was zu Überdosierung oder Behandlungsabbruch führen kann. Es kann sein, dass ein Patient, der eine zu niedrige Dosis von Buprenorphin erhält, weiterhin auf unkontrollierte Entzugssymptome und heftiges Verlangen durch Selbstbehandlung mit Opioiden, Alkohol oder anderen Sedativ-Hypnotika wie Benzodiazepinen reagiert.

Um das Risiko einer unsachgemäßen oder missbräuchlichen Anwendung und Entwendung zu minimieren, sollte der behandelnde Arzt geeignete Vorsichtsmaßnahmen treffen, wenn er Buprenorphin verschreibt und abgibt, wie z.B. Vermeidung der Verschreibung multipler Abgaben am Beginn der Behandlung, und er sollte Folgevisiten des Patienten mit klinischer Überwachung je nach Bedarf für den jeweiligen Patienten durchführen.

Atemdepression

Eine Anzahl an Todesfällen aufgrund einer respiratorischen Depression wurde berichtet, insbesondere, wenn Buprenorphin nicht nach der Verschreibungsanordnung angewendet wurde. Todesfälle wurden auch im Zusammenhang mit einer gleichzeitigen Verabreichung von Buprenorphin und anderen zentral dämpfenden Substanzen wie Alkohol und anderen Opioiden berichtet. Bei Verabreichung von Buprenorphin an nicht-opioidabhängige Personen, die keine Toleranz gegenüber den Wirkungen von Opioiden haben, kann eine möglicherweise tödliche Atemdepression auftreten.

Dieses Arzneimittel muss bei Patienten mit Asthma oder respiratorischer Insuffizienz mit Vorsicht angewendet werden (z. B. chronisch obstruktive Lungenkrankheit, Cor pulmonale, verminderte respiratorische Reserve, Hypoxie, Hypercapnie, bestehende respiratorische Depression oder Kyphoskoliose (Verkrümmung der Wirbelsäule, die möglicherweise zu Kurzatmigkeit führt)). Patienten mit den oben genannten physischen und/oder pharmakologischen Risikofaktoren sollten überwacht und eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden.

Buprenorphin kann bei Kindern und nicht-abhängigen Personen bei versehentlicher oder absichtlicher Einnahme zu einer schweren, möglicherweise tödlichen, Atemdepression führen. Die Patienten müssen gewarnt werden, die Blisterpackungen sicher aufzubewahren, niemals vorzeitig zu öffnen, sie außerhalb der Reichweite von Kindern und anderen Haushaltsmitgliedern aufzubewahren, und dieses Arzneimittel nicht in Anwesenheit von Kindern einzunehmen. Im Fall einer unbeabsichtigten Aufnahme oder bei Verdacht auf eine unbeabsichtigte Aufnahme muss unverzüglich eine Notfallzentrale kontaktiert werden.

ZNS-Depression

Buprenorphin kann Benommenheit verursachen, insbesondere, wenn es zusammen mit Alkohol oder zentral dämpfenden Substanzen (z. B. Benzodiazepine, Tranquiliser, Sedativa oder Hypnotika) angewendet wird (siehe Abschnitte 4.5 und 4.7).

Risiko bei der gleichzeitigen Anwendung von Sedativa wie Benzodiazepinen und verwandten Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin und Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und zum Tod führen. Aufgrund dieser Risiken soll die gleichzeitige Verschreibung mit diesen Sedativa nur Patienten vorbehalten sein, für die alternative Behandlungsmöglichkeiten nicht in Frage kommen. Falls entschieden wird, Buprenorphin gleichzeitig mit Sedativa zu verschreiben, soll die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich sein.

Die Patienten sollen engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung beobachtet werden. Insofern wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Betreuer zu informieren, sich dieser Symptome bewusst zu sein (siehe Abschnitt 4.5).

Abhängigkeit

Studien bei Tieren sowie die klinische Erfahrung haben gezeigt, dass Buprenorphin, ein partieller Agonist der μ -Opiat-Rezeptoren, bei chronischer Verabreichung Abhängigkeit erzeugen kann, aber zu einem geringeren Grad als ein vollständiger Agonist (z. B. Morphin).

Ein abruptes Absetzen der Behandlung kann ein Entzugssyndrom bewirken, das verzögert einsetzen kann.

Hepatitis, hepatische Ereignisse

Im Zusammenhang mit Missbrauch, besonders als intravenöse Verabreichung, wurden schwerwiegende Fälle einer akuten Leberschädigung berichtet. Diese Leberschädigungen wurden vor allem bei hohen Dosen beobachtet und könnten auf eine mitochondriale Vergiftung zurückzuführen sein. In vielen Fällen könnten vorbestehende mitochondriale Störungen (genetische Erkrankungen, Abnormalitäten der Leberenzyme, Infektion mit Hepatitis B- oder Hepatitis C-Virus, Alkoholmissbrauch, Anorexie, gleichzeitige Anwendung anderer möglicherweise hepatotoxischer Arzneimittel) und fortwährender intravenöser Arzneimittelmisbrauch eine ursächliche oder beisteuernde Rolle haben.

Bei Patienten, die bezüglich einer viralen Hepatitis positiv sind, gleichzeitig andere Arzneimittel anwenden (siehe Abschnitt 4.5) und/oder eine bestehende Leberfunktionsstörung haben, besteht ein höheres Risiko einer Leberschädigung und diese zugrunde liegenden Faktoren müssen vor der Verschreibung von Buprenorphin und während der Behandlung berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Wenn der Verdacht auf ein hepatisches Ereignis besteht, ist eine weitere biologische und ätiologische Evaluation erforderlich. Abhängig von den Ergebnissen, kann das Arzneimittel mit Vorsicht abgesetzt werden, und zwar so, dass ein Entzugssyndrom und die Rückkehr zum illegalen Drogenkonsum verhindert werden. Wenn die Behandlung fortgesetzt wird, muss die Leberfunktion engmaschig überwacht werden.

Verschlimmerung des Opioid-Entzugssyndroms

Bei Einleitung der Behandlung mit Buprenorphin muss der behandelnde Arzt das partiell agonistische Profil von Buprenorphin beachten und dass es Entzugserscheinungen bei Opioid-abhängigen Patienten verschlimmern kann, insbesondere, wenn es weniger als 6 Stunden nach der letzten Anwendung von Heroin oder anderen kurzfristig wirkenden Opioiden verabreicht wird, oder wenn es früher als 24-48 Stunden nach der letzten Methadon-Dosis verabreicht wird (aufgrund der langen Halbwertszeit von Methadon). Die Patienten müssen während der Umstellungsphase von Methadon auf Buprenorphin engmaschig überwacht werden, da Entzugssymptome berichtet wurden. Um die Verschlimmerung des Entzugs zu vermeiden, muss die Einleitung von Buprenorphin durchgeführt werden, wenn objektive Anzeichen eines mäßig ausgeprägten Entzuges vorhanden sind (siehe Abschnitt 4.2). Entzugssymptome können auch mit suboptimaler Dosierung in Zusammenhang stehen.

Allergische Reaktionen

Es wurde sowohl in klinischen Studien als auch nach der Markteinführung über Fälle von akuter und chronischer Überempfindlichkeit gegen Buprenorphin berichtet. Zu den häufigsten Symptomen gehören Hautausschläge, Urtikaria und Pruritus. Fälle von Bronchospasmus, Angioödem und anaphylaktischem Schock wurden berichtet. Überempfindlichkeit gegen Buprenorphin in der Anamnese stellt eine Kontraindikation für die Buprenorphin-Anwendung dar.

Sonstige Bestandteile

- Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.
- Dieses Arzneimittel enthält Gelborange-S (E110), der allergische Reaktionen hervorrufen kann.
- Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Sublingualtablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Leberfunktionsstörung

Die Metabolisierung von Buprenorphin durch die Leber kann bei Patienten mit Einschränkung der Leberfunktion verändert sein, was die Plasmakonzentrationen von Buprenorphin erhöhen kann. Eine Reduktion der Dosis von Buprenorphin kann notwendig sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Nierenfunktionsstörung

Die renale Elimination kann verlängert sein. Bis zu 30 % der verabreichten Dosis werden über die Nieren ausgeschieden. Die Metaboliten von Buprenorphin akkumulieren bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Vorsicht ist geboten bei der Dosierung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance <30 ml/min) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Allgemeine Warnhinweise zur Klasse der Opiode

Opiode können eine orthostatische Hypotonie verursachen.

Opiode können den Druck der Zerebrospinalflüssigkeit erhöhen, was Krampfanfälle auslösen kann. Wie bei anderen Opioiden ist bei Patienten, die Buprenorphin anwenden und eine Kopfverletzung,

intrakranielle Läsionen und erhöhten Kraniendruck oder Krampfanfälle in der Anamnese hatten, Vorsicht geboten.

Opioid-induzierte Miosis, Änderungen des Bewusstseinszustandes oder Änderungen in der Schmerzwahrnehmung als Symptom einer Krankheit können die Patientenbeurteilung beeinträchtigen oder die Diagnose oder den klinischen Verlauf einer Begleiterkrankung verschleiern.

Opioide sollten bei Patienten mit Myxödem, Hypothyreose oder Nebennierenerkrankung (z. B. Addison-Krankheit) mit Vorsicht angewendet werden.

Opioide sollten bei Patienten mit Hypotonie, Prostatahypertrophie oder Harnleiterstenose mit Vorsicht angewendet werden.

Es wurde gezeigt, dass Opioide den Druck im Gallengang erhöhen. Opioide sollten bei Patienten mit Gallenwegsstörungen mit Vorsicht angewendet werden.

Opioide sollten bei älteren oder geschwächten Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden.

Athleten müssen beachten, dass dieses Arzneimittel eine positive Reaktion bei „Anti-Doping-Tests“ verursachen kann.

Folgende Kombinationen werden mit Buprenorphin nicht empfohlen: Level II-Analgetika, Ethylmorphin und Alkohol (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombinationen (siehe Abschnitt 4.3)

- **Methadon:** eine Abschwächung der Wirkung von Methadon durch eine kompetitive Blockade der Rezeptoren, mit dem Risiko, ein Entzugssyndrom hervorzurufen.
- **Level III Opioid-Analgetika:** bei Patienten, die Level III Opioid-Analgetika anwenden, kann eine Verringerung der analgetischen Wirkung des Morphinomimetikums auftreten, und zwar durch eine kompetitive Blockade der Rezeptoren, mit dem Risiko, ein Entzugssyndrom hervorzurufen.
- **Naltrexon und Nalmefen:** Naltrexon und Nalmefen sind Opioid-Antagonisten, die die pharmakologischen Wirkungen von Buprenorphin blockieren können. Die gleichzeitige Verabreichung während einer Buprenorphin-Behandlung ist aufgrund der möglichen gefährlichen Interaktion, die zum plötzlichen Auftreten anhaltender und starker Opioid-Entzugssymptome führen kann, kontraindiziert.

Nicht empfohlene Kombinationen

- **Level II-Analgetika (Tramadol, Codein und Dihydrocodein):** Abschwächung der analgetischen Wirkung des Opiats durch eine kompetitive Blockade des Rezeptors, mit dem Risiko, ein Entzugssyndrom hervorzurufen.
- **Ethylmorphin:** Bei Patienten, die Ethylmorphin anwenden, kann es zu einer Abschwächung der analgetischen Wirkung des Opiates durch eine kompetitive Blockade des Rezeptors, mit dem Risiko, ein Entzugssyndrom hervorzurufen, kommen.
- **Alkohol:** Alkohol erhöht den sedativen Effekt von Buprenorphin, der das Steuern von Fahrzeugen und das Bedienen von Maschinen gefährlich machen kann.
Vermeiden Sie die Einnahme von Buprenorphin zusammen mit alkoholischen Getränken oder alkoholhaltigen Arzneimitteln.

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden und Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln erhöht aufgrund der dämpfenden Wirkung auf das ZNS das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod. Die Dosierung und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollen

begrenzt sein (siehe Abschnitt 4.4). Diese Kombination muss im Fall eines Missbrauchsrisikos vermieden werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Patienten sind zu warnen, dass die Eigenverabreichung nicht verschriebener Benzodiazepine während der Einnahme dieses Arzneimittels extrem gefährlich ist, und sie sollten Benzodiazepine nur mit großer Vorsicht und nur wie verordnet gleichzeitig mit diesem Arzneimittel anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Buprenorphin muss mit Vorsicht angewendet werden bei gleichzeitiger Verabreichung mit:

- **Andere zentral dämpfende Substanzen:** Andere Opioid-Derivate (Analgetika und Antitussiva), bestimmte Antidepressiva, sedative H_1 -Rezeptor-Antagonisten, Anxiolytika außer Benzodiazepinen, Neuroleptika, Clonidin und verwandte Substanzen: Diese Kombination verstärkt die Dämpfung des Zentralnervensystems. Der reduzierte Grad an Wachsamkeit kann das Steuern von Fahrzeugen und das Bedienen von Maschinen zu einer Gefahr machen. Zudem besteht für Barbiturate ein erhöhtes Risiko einer Atemdepression.
- **CYP3A4-Inhibitoren:** Eine Studie zu Wechselwirkungen von Buprenorphin mit Ketoconazol (einem starken Inhibitor von CYP3A4) resultierte in einer erhöhten C_{max} und vergrößerten AUC (Fläche unter der Kurve) von Buprenorphin (annähernd 50 % bzw. 70 %) und, in geringerem Ausmaß, von Nor-Buprenorphin. Patienten, die Buprenorphin erhalten, sind engmaschig zu überwachen und es kann sein, dass eine Dosisreduktion notwendig ist, wenn Buprenorphin mit starken CYP3A4-Inhibitoren kombiniert wird (z. B. Protease-Inhibitoren wie Ritonavir, Nelfinavir oder Indinavir, oder Azolfungiziden wie Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol oder Posaconazol).
- **CYP3A4-Induktoren:** In einer klinischen Studie an Probanden zeigte die Kombination von Buprenorphin mit sowohl Rifampicin als auch Rifabutin eine 70%ige bzw. 35%ige Reduktion der Buprenorphinspiegel im Plasma und bei 50 % der 12 Probanden das Einsetzen von Entzugssymptomen. Es wird daher empfohlen, Patienten, die Buprenorphin erhalten, engmaschig zu überwachen, ob eine Begleitmedikation mit Induktoren erfolgt (z. B. Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin) und gegebenenfalls eine Anpassung der Buprenorphin- oder CYP3A4-Induktor-Dosis vorzunehmen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Berücksichtigt man die verfügbaren Daten und den maternalen/fötalen Nutzen, kann Buprenorphin während der Schwangerschaft angewendet werden. Jedoch kann es sein, dass Dosisanpassungen notwendig sind, um die Wirksamkeit der Behandlung aufrechtzuerhalten.

Eine chronische Anwendung von Buprenorphin durch die Mutter am Ende der Schwangerschaft kann bei jeder Dosis zu einem Entzugssyndrom (schrille Schreie, Nahrungsverweigerung, abnormer Schlaf, Reizbarkeit, Tremor, Hypertonie, Myoklonus oder Krampfanfälle) beim Neugeborenen führen. Dieses Syndrom kann einige Stunden bis zu einige Tage nach der Geburt auftreten. Es wurde auch über Fälle von Atemstörungen bei Neugeborenen berichtet. Wenn die Mutter bis zum Ende der Schwangerschaft behandelt wurde, sollte daher eine neonatale Überwachung während der ersten postnatalen Tage in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Sehr geringe Mengen von Buprenorphin und seinen Metaboliten gehen in die Muttermilch über. Diese Mengen sind nicht ausreichend, um ein Entzugssyndrom zu verhindern, das bei gestillten Kleinkindern verzögert auftreten kann. Nach einer Evaluation der individuellen Risikofaktoren kann das Stillen bei Patienten, die mit Buprenorphin behandelt werden, in Betracht gezogen werden.

Fertilität

In einer Studie mit pharmakologischen Dosen an Mäusen konnte eine Atrophie und eine tubuläre Mineralisation der Testes in den behandelten Mäusen nachgewiesen werden.
In Studien an Ratten wurde keine Beeinträchtigung der Fertilität gesehen, es wurden jedoch Gebärschwierigkeiten beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Bei der Verabreichung an Opioid-abhängige Patienten hat Buprenorphin einen leichten bis mäßig ausgeprägten Einfluss auf die Fähigkeit, Fahrzeuge zu steuern und Maschinen zu bedienen. Dieses Arzneimittel kann Benommenheit, Schwindel oder eine Beeinträchtigung des Denkens verursachen, insbesondere während der Einleitung der Behandlung und bei einer Dosisanpassung.
Wenn es zusammen mit Alkohol oder mit zentral dämpfenden Substanzen eingenommen wird, ist die Wirkung wahrscheinlich stärker ausgeprägt (siehe Abschnitte 4.4. und 4.5).
Die Patienten sind darauf aufmerksam zu machen, nur mit Vorsicht ein Fahrzeug zu steuern oder gefährliche Maschinen zu bedienen, da es sein kann, dass Buprenorphin ihre Fähigkeit, solche Aktivitäten auszuführen, beeinträchtigt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten mit der Behandlung in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen, die in den klinischen Schlüsselstudien berichtet wurden, waren diejenigen, die mit Entzugssymptomen (z. B. Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Nausea, und Hyperhidrose) in Zusammenhang standen.

Tabelle der Nebenwirkungen

Tabelle 1 fasst die Nebenwirkungen zusammen, die mit einer höheren Inzidenz bei mit Buprenorphin behandelten Patienten (n=103) im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten (n=107) während einer klinischen Schlüsselstudie berichtet wurden. Die unten angegebenen Häufigkeiten möglicher Nebenwirkungen werden nach der folgenden Konvention definiert: 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 ($< 1/10.000$).

Tabelle 1 umfasst auch die häufigsten Nebenwirkungen, die durch die globale RBP Sicherheitsdatenbank berichtet wurden und in allen anderen klinischen Erfahrungen und nach der Markteinführung identifiziert wurden. In Fällen, in denen eine Nebenwirkung nicht in den klinischen Schlüsselstudien identifiziert wurde, ist die Häufigkeit des Auftretens nicht bekannt.

Table 1: Nebenwirkungen, die in klinischen Schlüsselstudien und/oder nach Markteinführung beobachtet wurden, aufgelistet nach System-Organklassen				
System-Organklassen	Sehr häufig	Häufig	Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion	Pharyngitis		
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Agitation Angststörung Nervosität	Halluzination	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Migräne Parästhesien Somnolenz Synkope Schwindel Hyperkinesie		

Gefäßerkrankungen		Orthostatische Hypotonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe	Atemdepression ¹	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Nausea Bauchschmerzen	Verstopfung Erbrechen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hyperhidrose			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelkrämpfe		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Dysmenorrhö Leukorrhö		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Arzneimittel-Entzugssyndrom	Asthenie		Neonatales Arzneimittel-Entzugssyndrom ²
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeitsreaktionen ³
Leber- und Gallenerkrankungen				Anstieg der Transaminasen Hepatitis Gelbsucht ⁴

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die folgende Liste ist eine Zusammenfassung anderer Berichte von Nebenwirkungen nach der Markteinführung, die als schwerwiegend oder wesentlich angesehen werden:

¹ Atemdepressionen sind vorgekommen. Todesfälle durch Atemdepressionen wurden berichtet, insbesondere, wenn Buprenorphin in Kombination mit Benzodiazepinen angewendet wurde (siehe Abschnitt 4.5) oder wenn Buprenorphin nicht gemäß Verordnung angewendet wurde. Todesfälle wurden auch in Zusammenhang mit einer gleichzeitigen Verabreichung von Buprenorphin und anderen ZNS-Dämpfern wie Alkohol oder anderen Opioiden berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

² Ein neonatales Entzugssyndrom ist bei Neugeborenen berichtet worden, deren Mütter während der Schwangerschaft Buprenorphin erhalten hatten. Dieses Syndrom kann leichter und langwieriger sein als ein durch einen kurz wirksamen μ -Opioid-Vollagonisten bedingtes Entzugssyndrom. Die Art des Syndroms kann in Abhängigkeit von der Vorgeschichte des Drogenkonsums der Mutter variieren (siehe Abschnitt 4.6).

³ Die häufigsten Anzeichen und Symptome einer Überempfindlichkeit inkludieren Ausschläge, Urtikaria und Pruritus. Fälle von Bronchospasmen, Atemdepression, Angioödem und anaphylaktischem Schock wurden berichtet.

⁴ Anstieg der Werte der hepatischen Transaminasen und Hepatitis mit Gelbsucht, die im Allgemeinen wieder behoben wurden, traten auf (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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Buprenorphin hat anscheinend aufgrund seiner partiellen Opioid-agonistischen Eigenschaften einen theoretisch weiten Sicherheitsbereich.

Symptome

Eine Atemdepression als Resultat einer Dämpfung des Zentralnervensystems ist das primäre Symptom, das im Fall einer Überdosierung eine Intervention notwendig macht, da es zu einem Atemstillstand und zum Tod führen kann (siehe Abschnitt 4.4). Anzeichen einer Überdosierung können auch Sedierung, Miosis, Hypotonie, Nausea und Erbrechen inkludieren.

Behandlung/Maßnahmen

Im Fall einer Überdosierung müssen unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden, einschließlich einer engmaschigen Überwachung von Atmung und Herzzustand des Patienten. Eine symptomatische Behandlung einer Atemdepression und Standardmaßnahmen der Intensivversorgung sind durchzuführen. Ein offener Atemzugang und zusätzliche unterstützende oder kontrollierte Beatmung sind bei Bedarf zu installieren. Der Patient ist in eine Umgebung zu transferieren, in der alle erforderlichen Reanimationseinrichtungen verfügbar sind.

Wenn der Patient erbricht, muss das Aspirieren des Erbrochenen sehr sorgfältig verhindert werden. Die Anwendung eines injizierbaren Opioid-Antagonisten (z. B. Naloxon) wird empfohlen, und zwar trotz des mäßigen Effekts, den er bei der Umkehrung der durch Buprenorphin hervorgerufenen respiratorischen Symptome haben kann; Buprenorphin ist stark an die Morphinrezeptoren gebunden.

Wenn Naloxon angewendet wird, muss die lange Wirkdauer von Buprenorphin berücksichtigt werden, wenn die Dauer der Behandlung und die medizinische Überwachung bestimmt wird, die notwendig ist, die Effekte der Überdosierung rückgängig zu machen. Naloxon kann schneller als Buprenorphin eliminiert werden, was eine Rückkehr der zuvor kontrollierten Symptome der Buprenorphin-Überdosis erlaubt; daher kann eine kontinuierliche Infusion notwendig sein. Fortgesetzte intravenöse Infusionsraten sind dem Ansprechen der Patienten auf die Behandlung anzupassen. Wenn eine Infusion nicht möglich ist, kann eine wiederholte Dosierung von Naloxon notwendig sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel zur Anwendung bei Opioid-Abhängigkeit
ATC-Code: N07BC01

Buprenorphin ist ein Opioid-Agonist/Antagonist, der an die μ - und κ -Rezeptoren des Gehirns bindet. Seine Wirksamkeit bei der Opioid-Erhaltungsbehandlung wird seiner langsam reversiblen Bindung an den μ -Rezeptoren zugeschrieben, die bei abhängigen Patienten über einen langen Zeitraum den Drang nach Drogen vermindern dürfte.

Aufgrund seiner partiellen Opioid-agonistischen Aktivität hat Buprenorphin einen weiten Sicherheitsbereich, der seine dämpfenden Effekte limitiert, insbesondere die auf die Herz- und Atemfunktionen. Der Sicherheitsbereich kann reduziert sein, wenn die Behandlung mit Benzodiazepinen kombiniert wird oder wenn Buprenorphin missbräuchlich angewendet wird.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei oraler Einnahme erfährt Buprenorphin einen First-pass-Metabolismus mit N-Dealkylierung und Glucurokonjugation im Dünndarm und in der Leber. Die Anwendung dieses Arzneimittels über den oralen Verabreichungsweg ist daher ungeeignet.

Bei sublingualer Einnahme ist die absolute Bioverfügbarkeit der Buprenorphin-Tabletten nicht gut bekannt, wurde jedoch mit 15 bis 30 % geschätzt. Spitzen-Plasmakonzentrationen werden 90 Minuten nach sublingualer Verabreichung erreicht und das maximale Dosis-Konzentrations-Verhältnis ist linear zwischen 2 mg und 16 mg.

Verteilung

Auf die Resorption von Buprenorphin folgt eine rasche Verteilungsphase, Die Halbwertszeit beträgt 2 bis 5 Stunden.

Biotransformation und Elimination

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

Die Elimination von Buprenorphin ist bi- oder tri-exponentiell, mit einer langen terminalen Eliminationsphase von 20 bis 25 Stunden, zum einen Teil aufgrund einer Rückresorption von Buprenorphin nach einer intestinalen Hydrolyse des konjugierten Derivats, und zum anderen Teil aufgrund der stark lipophilen Natur des Moleküls.

Buprenorphin wird durch biliäre Exkretion der glucurokonjugierten Metaboliten hauptsächlich über die Fäzes eliminiert (70 %). Der Rest wird über den Urin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Eine Studie zur chronischen Toxizität bei vier Tierarten (Nagetiere und Nicht-Nagetiere) und vier unterschiedlichen Verabreichungswegen zeigte keine klinisch relevanten Ergebnisse. In einer Studie mit oraler Verabreichung bei Hunden wurde bei hohen Dosen (75 mg/kg) eine Hepatotoxizität beobachtet.

Studien zur Teratologie, die an Ratten und Kaninchen durchgeführt wurden, erlauben die Schlussfolgerung, dass Buprenorphin weder embryotoxisch noch teratogen ist. Bei Ratten wurde keine Nebenwirkung auf die Fertilität berichtet, jedoch wurden bei Ratten bei intramuskulärer und oraler Verabreichung aufgrund schwieriger Geburten und Beeinträchtigung der maternalen Laktation hohe peri- und postnatale Mortalitätsraten beobachtet.

Bei einer Standardserie von Tests wurde kein Nachweis für ein genotoxisches Potential gefunden.

Studien zur Karzinogenität bei Mäusen und Ratten zeigen, dass es bei den Inzidenzen unterschiedlicher Tumorarten zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe von mit Buprenorphin behandelten Tieren keinen Unterschied gibt. Jedoch wurden in einer Studie, die mit pharmakologischen Dosen bei Mäusen durchgeführt wurde, eine Atrophie und eine tubuläre Mineralisation der Testes bei den behandelten Tieren nachgewiesen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Magnesiumstearat
Natriumcitrat
Povidon (K29/32)
Zitronensäure
Vorverkleisterte Maisstärke
Lactose-Monohydrat
Gelborange-S (E110)
Crospovidon (Typ A)
Mannitol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kindersichere Blisterpackungen (Al/Al).

Packungsgrößen:
7 und 28 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.

Anleitung für die Anwendung der kindersicheren Blisterpackungen:

1. Die Tablette nicht direkt aus der Blistertasche herausdrücken.
2. Trennen Sie eine Blisterzelle entlang der Perforationen vom Blisterstreifen.
3. Schälen Sie die Folie vom Pfeil ausgehend sorgfältig von der Blisterzelle.
4. Drücken Sie die Tablette durch die Blisterfolie.
5. Legen Sie die Tablette unter Ihre Zunge.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande

Tel.-Nr.: +43/1/97007-0
Fax-Nr.: +43/1/97007-66
e-mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMERN

2 mg Z.Nr.: 136436
8 mg Z.Nr.: 136437

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. August 2015
Datum der Verlängerung der Zulassung: 31. Juli 2018

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2018

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Suchtgift, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig.