INDIVIOR

SUBUTEX® Sublingualtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SUBUTEX® 0,4 mg Sublingualtabletten
SUBUTEX® 2 mg Sublingualtabletten
SUBUTEX® 8 mg Sublingualtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

SUBUTEX 0,4 mg Sublingualtabletten

Jede Sublingualtablette enthält 0,4 mg Buprenorphin (entsprechend 0,432 mg Buprenorphinhydrochlorid).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Sublingualtablette enthält 29,63 mg Lactose-Monohydrat.

SUBUTEX 2 mg Sublingualtabletten

Jede Tablette enthält 2 mg Buprenorphin (entsprechend 2,16 mg Buprenorphinhydrochlorid).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Sublingualtablette enthält 47,94 mg Lactose-Monohydrat.

SUBUTEX 8 mg Sublingualtabletten

Jede Tablette enthält 8 mg Buprenorphin (entsprechend 8,64 mg Buprenorphinhydrochlorid).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Sublingualtablette enthält 191,76 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Sublingualtabletten

SUBUTEX 0,4 mg Sublingualtabletten

Unbeschichtete, ovale, weiße bis cremefarbene, flache Tablette mit abgeschrägter Kante, nominale Abmessungen 8 mm × 4 mm, und der Beschriftung „04“ auf einer Seite.

SUBUTEX 2 mg Sublingualtabletten

Unbeschichtete, ovale, weiße bis cremefarbene, flache Tablette mit abgeschrägter Kante, nominale Abmessungen 10 mm × 5 mm, und der Beschriftung „B2“ auf einer Seite.

SUBUTEX 8 mg Sublingualtabletten

Unbeschichtete, ovale, weiße bis cremefarbene, flache Tablette mit abgeschrägter Kante, nominale Abmessungen 14 mm × 7 mm, und der Beschriftung „B8“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

SUBUTEX Sublingualtabletten sind zur Substitutionstherapie bei Opioidabhängigkeit im Rahmen medizinischer, sozialer und psychotherapeutischer Maßnahmen von Erwachsenen über 18 Jahren bestimmt, die einer Suchtbehandlung zugestimmt haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Als partieller Opioid-Agonist/Antagonist ist Buprenorphin weniger stark wirksam als ein voller μ-Rezeptoragonist wie z. B. Methadon. Buprenorphin sollte daher insbesondere für die erste Substitutionstherapie von Opioidabhängigen mit kürzerer Dauer der Suchterkrankung und weniger verfestigten Suchterkrankungen eingesetzt werden.

SUBUTEX Sublingualtabletten sollten unter Aufsicht eines Arztes verabreicht werden, der Erfahrung in der Behandlung Drogenabhängiger besitzt und, wann immer möglich, in Zentren erfolgen, die sich auf die Behandlung der Drogenabhängigkeit spezialisiert haben.

Dosierung

Die Dosierung von SUBUTEX Sublingualtabletten orientiert sich am Auftreten von Entzugssymptomen und muss für jeden Patienten entsprechend der jeweiligen individuellen Situation und dem subjektiven Empfinden eingestellt werden. Generell gilt, dass nach Einstellung der Dosis die niedrigst mögliche Erhaltungsdosis anzustreben ist.

Zur Substitutionsbehandlung mit SUBUTEX Sublingualtabletten stehen drei Dosierungsstärken zur Verfügung:

- SUBUTEX 0,4 mg Sublingualtabletten sind zur individuellen Feindosierung und Dosisanpassung insbesondere zu Behandlungsbeginn und Behandlungsende vorgesehen.
- SUBUTEX 2 mg Sublingualtabletten sind für die Dosierung zu Behandlungsbeginn sowie zur Anpassung der Erhaltungsdosis vorgesehen.
- SUBUTEX 8 mg Sublingualtabletten sind für die höherdosierte Erhaltungsphase vorgesehen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen vor Einleitung der Therapie
Vor Einleitung der Therapie sollten die Leberfunktionswerte und der Virushepatitis-Status bestimmt werden. Bei Patienten mit positivem Virushepatitisbefund, bei Patienten, die Begleitmedikationen erhalten (siehe Abschnitt 4.5), und/oder bei Patienten, bei denen eine Leberfunktionsstörung vorliegt, besteht das Risiko einer schnelleren Leberschädigung. Eine regelmäßige Kontrolle der Leberfunktion wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

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 SUBUTEX Sublingualtabletten 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 abhängigen Patienten sollte die erste Dosis SUBUTEX Sublingualtabletten bei den ersten Anzeichen von Entzug, frühestens jedoch 6 Stunden nach der letzten Opioidanwendung verabreicht werden.
- Bei Patienten unter Methadon muss die Methadon-Dosis vor Beginn der SUBUTEX Therapie auf maximal 30 mg/Tag reduziert werden. Bei Einleitung einer SUBUTEX Therapie ist die lange Halbwertszeit von Methadon zu berücksichtigen. Die erste Dosis SUBUTEX Sublingualtabletten sollte erst beim Auftreten von Entzugserscheinungen, frühestens jedoch 24 Stunden nachdem der Patient zuletzt Methadon eingenommen hat, verabreicht werden. SUBUTEX Sublingualtabletten können bei methadonabhängigen Patienten das Auftreten von Entzugssymptomen beschleunigen.

Anfangsdosierung
Die Initialdosis beträgt 2 mg bis 4 mg Buprenorphin entsprechend 1 – 2 Sublingualtabletten SUBUTEX 2 mg als tägliche Einzeldosis.

Opioidabhängige Patienten ohne vorherige Entzugsbehandlung
SUBUTEX Sublingualtabletten werden frühestens 4 Stunden nach der letzten Anwendung des Opioids oder bei den ersten Entzugserscheinungen sublingual verabreicht.

Dosisanpassung und Erhaltungsdosis
Die Dosis von SUBUTEX Sublingualtabletten ist entsprechend der klinischen Wirkung beim einzelnen Patienten zunehmend zu erhöhen und darf eine maximale tägliche Einzeldosis von 24 mg Buprenorphin entsprechend 3 Sublingualtabletten SUBUTEX 8 mg nicht übersteigen. Eine Dosiseinstellung erfolgt auf Grundlage einer Neubewertung des klinischen und psychologischen Status des Patienten.

Alternierende Gabe
Aufgrund der pharmakokinetischen Eigenschaften von Buprenorphin kann die klinische Wirksamkeit von SUBUTEX Sublingualtabletten abhängig von der Dosierung 48 bis 72 Stunden anhalten. Nach Erreichen einer stabilen Erhaltungsdosis kann dem Patienten alternierend die doppelte (für ein 2-Tagesintervall) oder dreifache (für ein 3-Tagesintervall) Tagesdosis von Buprenorphin unter Aufsicht verabreicht werden. Die Dosiseinstellung ist unter ärztlicher Aufsicht durchzuführen. Während der Einstellung auf die doppelte bzw. dreifache Dosis sollte der Patient 3 – 4 Stunden auf mögliche Überdosierungssymptome hin überwacht werden. Vor der Erhöhung der Buprenorphindosis muss der Beigebrauch von anderen zentral dämpfenden Stoffen (z. B. Benzodiazepinen) sicher ausgeschlossen werden.

Individuell sind optimierte Dosierungen anzuwenden. In Einzelfällen können geringere Dosierungen ausreichend sein.

In klinischen Studien wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Buprenorphin für die alternierende Gabe jeden 2. Tag in Dosen von 8 bis 34 mg/70 kg Körpergewicht Buprenorphinlösung sublingual bzw. bei alternierender Gabe für ein 3-Tagesintervall in Dosen von 12 bis 44 mg/70 kg Körpergewicht Buprenorphinlösung sublingual gezeigt.

Take-Home-Verschreibung
Im Falle einer Take-Home-Verschreibung hat der Arzt dafür Sorge zu tragen, dass die aus der Mitgabe des Substitutionsmittels resultierenden Risiken einer Selbst- oder Fremdgefährdung so weit wie möglich ausgeschlossen werden und der Patient das ihm verschriebene Substitutionsmittel bestimmungsgemäß verwendet. Bei missbräuchli-

cher, nicht bestimmungsgemäßer Anwendung durch den Patienten ist die Take-Home-Verschreibung sofort einzustellen. Eine missbräuchliche Anwendung liegt vor, wenn der Patient ihn gefährdende Stoffe wie z. B. Benzodiazepine (siehe Abschnitt 4.4) verwendet oder Buprenorphin i. v. injiziert.

Zeichen und Symptome einer übermäßigen Buprenorphin-Anwendung
Die Interaktionen zwischen der Ausbildung und dem Weiterbestehen der Opioidtoleranz und der Buprenorphin-Dosis können komplex sein. Eine Reduktion der Dosis von SUBUTEX Sublingualtabletten wird in den Fällen empfohlen, in denen Patienten Zeichen 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, Diarrhoe, Muskelschmerzen, Angstgefühle). Behandelnde Ärzte sollten sich des potentiellen Erfordernisses bewusst sein, die Dosis von SUBUTEX Sublingualtabletten abzuändern, wenn Patienten über Entzugssymptome berichten.

Behandlungsziele und Absetzen der Behandlung
Vor Beginn der Behandlung mit SUBUTEX Sublingualtabletten 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 Buprenorphin nicht länger benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten von Entzugserscheinungen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4). Die zur Verfügung stehenden Dosierungsstärken ermöglichen eine schrittweise Reduzierung der Dosis. Nach Beendigung der Buprenorphin-Therapie sind die Patienten zu überwachen, da die Möglichkeit eines Rückfalls besteht.

Bestimmte Patientengruppen

Ältere Patienten
Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Buprenorphin bei älteren Patienten über 65 Jahren liegen keine Daten vor.

Leberfunktionsstörung
Vor Einleitung der Therapie sollten die Leberfunktionswerte und der Virushepatitis-Status bestimmt werden. Bei Patienten mit positivem Virushepatitisbefund, bei Patienten, die Begleitmedikationen erhalten (siehe Abschnitt 4.5), und/oder bei Patienten, bei denen eine Leberfunktionsstörung vorliegt, besteht das Risiko einer schnelleren Leberschädigung. Eine regelmäßige Kontrolle der Leberfunktion wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Buprenorphin wird vorwiegend in der Leber metabolisiert; bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung wurde ein erhöhter Plasmaspiegel von Buprenorphin festgestellt. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer durch erhöhte Buprenorphinkonzentration verursachte Toxizität oder Überdosierung überwacht werden. Die Pharmakokinetik von Buprenorphin kann bei Patienten mit Leberfunktionsstörung verändert sein. Daher wird bei Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörung eine niedrigere Anfangsdosis und eine vorsichtige Dosistitration empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Buprenorphin ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist in der Regel keine Änderung der SUBUTEX Dosis erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von SUBUTEX Sublingualtabletten bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. SUBUTEX Sublingualtabletten sollten bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Sublinguale Anwendung.

Die Anwendung von SUBUTEX Sublingualtabletten erfolgt sublingual. Der Arzt muss den Patienten darüber informieren, dass die sublinguale Anwendung die einzige wirksame und sichere Art der Anwendung darstellt. Die Tablette wird bis zur Auflösung unter der Zunge gehalten. Dies geschieht üblicherweise innerhalb von 5 bis 10 Minuten. Gegebenenfalls sollte zuvor die Mundschleimhaut angefeuchtet werden, um die Auflösung der Sublingualtablette zu erleichtern. Die Patienten dürfen nicht schlucken und keine Speisen oder Getränke zu sich nehmen, bis sich die Tablette vollständig aufgelöst hat.

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
- Die gleichzeitige Verabreichung von Opioid-Antagonisten (Naltrexon, Nalmefen) für die Behandlung von Alkohol- oder Opioidabhängigkeit.

Für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit SUBUTEX Sublingualtabletten liegen keine Erkenntnisse zu Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vor.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

SUBUTEX Sublingualtabletten sind nur für die Behandlung einer Opioidabhängigkeit bestimmt.

Nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch und Missbrauch

Buprenorphin kann, wie andere legale oder illegale Opioide auch, 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 Verwendung 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 Arzneimittelmissbrauch 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 verschrieben und dem Bedarf des Patienten angemessene Nachbeobachtungstermine zur klinischen Überwachung angesetzt werden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Bei Auftreten folgender Erkrankungen während der Anwendung von SUBUTEX Sublingualtabletten ist Vorsicht geboten und die Arzneimitteldosis gegebenenfalls herabzusetzen:

Schlafbezogene Atmungsstörungen

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

Atemdepression

Es wurden 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. Bei Verabreichung von Buprenorphin an nicht opioidabhängige Personen, die keine Toleranz gegenüber den Wirkungen von Opioiden haben, kann eine

möglicherweise tödliche Atemdepression auftreten.

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 eingesetzt 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 Blisterpackung 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.

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

Gleichzeitige Anwendung von SUBUTEX Sublingualtabletten und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel 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 SUBUTEX Sublingualtabletten 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).

ZNS-Depression

Buprenorphin kann Benommenheit hervorrufen, insbesondere wenn es zusammen mit Alkohol oder zentral dämpfenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen, Tranquilizern, Sedativa oder Hypnotika eingenommen wird (siehe Abschnitt 4.5). Während der Behandlung mit SUBUTEX Sublingualtabletten dürfen keine alkoholischen Getränke oder alkoholhaltigen Arzneimittel eingenommen werden. Die gleichzeitige Anwendung von zentral dämpfenden Arzneimitteln, anderen Opioidderivaten (Analgetika und Antitussiva), bestimmten Antidepressiva, sedativen H_1-Rezeptorantagonisten, Barbituraten, Anxiolytika, Neuroleptika, Clonidin und verwandten Substanzen erfordert ärztliche Überwachung.

Serotoninsyndrom

Die gleichzeitige Anwendung von SUBUTEX Sublingualtabletten 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.

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 dokumentierten Fällen von zytolytischer Hepatitis, Leberversagen, Lebernekrose, hepatorenalem Syndrom sowie 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, gleichzeitige Anwendung von anderen potentiell hepatotoxischen Arzneimitteln) oder ein fortbestehender intravenöser Drogenmissbrauch ursächlich sein oder dazu beitragen. Vor der Verordnung von SUBUTEX Sublingualtabletten 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.

Bei allen Patienten sollten in regelmäßigen Abständen Leberfunktionstests vorgenommen werden.

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 erhöhte Plasmaspiegel von Buprenorphin nach Einzeldosisgabe festgestellt. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer durch erhöhte Buprenorphinkonzentration verursachte Toxizität oder Überdosierung überwacht werden. SUBUTEX Sublingualtabletten sollten bei Patienten mit mäßiger 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).

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 Verabreichung an Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Eine besonders sorgfältige medizinische Überwachung ist in folgenden Fällen erforderlich:

- Patienten mit nachweislichen oder vermuteten EKG-Veränderungen (Verlängerung des QT-Intervalls im EKG) oder einem Ungleichgewicht des Elektrolythaushalts, vor allem Kaliummangel (Hypokaliämie);
- Eine klinisch signifikante Verringerung der Herzfrequenz (Bradykardie) sowie
- Eine Behandlung mit bestimmten Arzneimitteln gegen Arrhythmie (Antiarrhythmika der Klassen I und III).

Arrhythmien

Klinische Studien haben Belege dafür erbracht, dass eine Verlängerung des QT-Intervalls sehr oft während einer Behandlung mit reinen μ-Opioidrezeptor-Agonisten auftritt, was bedeutet, dass das Risiko des Auftretens einer polymorphen ventrikulären Tachykardie (torsade de pointes) besteht. Während einer Behandlung mit Buprenorphin, einem partiellen μ-Opioidrezeptor-Agonisten, kam es in klinischen Studien häufig zu einer Verlängerung des QT-Intervalls, deren Ursache noch nicht mit hundertprozentiger Sicherheit geklärt werden konnte.

Bei Patienten, bei denen die potentiellen Vorteile einer Buprenorphin-Therapie das Risiko des Auftretens einer Tachykardie überwiegen, sollte vor Behandlungsbeginn und nach zweiwöchiger Behandlung ein EKG durchgeführt werden, um die Auswirkungen von Buprenorphin auf das QT-Intervall festzustellen und zu beziffern. Dementsprechend ist es auch ratsam, vor und nach einer Dosiserhöhung ein EKG durchzuführen.

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Buprenorphin können sich eine Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit und eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln. Durch Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Buprenorphin 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 Buprenorphin 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.

Beschleunigt einsetzendes Opioidentzugssyndroms

Zu Beginn der Behandlung mit SUBUTEX Sublingualtabletten muss sich der Arzt über das partiell agonistische Wirkungsprofil von Buprenorphin im Klaren sein. Sublingual verabreichtes 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 verabreicht wird. Patienten sollten in der Umstellungsphase von Methadon auf Buprenorphin genau beobachtet werden, da von Entzugssymptomen berichtet wurde. Zur Verhinderung eines beschleunigten Entzugs von kurz oder lang wirksamen Opioiden nach Einleitung der Behandlung sollte der Patient vor der Dosierungseinleitung objektive Anzeichen und Symptome eines leichten Entzugs haben (siehe Abschnitt 4.2). Entzugssymptome können auch mit einer suboptimalen Dosierung assoziiert sein.

Allgemeine Warnhinweise für die Verabreichung 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 Verabreichung von Opioiden an ältere oder geschwächte 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).

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

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

Laborwerte: Sportler müssen sich der Tatsache bewusst werden, dass es durch die Anwendung von SUBUTEX Sublingualtabletten zu positiven „Dopingtests“ kommen kann.

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

Möglicher Einfluss von anderen Arzneimitteln auf Buprenorphin

Es ist Vorsicht geboten bei der Anwendung von SUBUTEX Sublingualtabletten zusammen mit:

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

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel
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).

Gabapentinoiden
Die gleichzeitige Anwendung von SUBUTEX Sublingualtabletten und Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin) kann zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung, Koma oder Tod führen (siehe Abschnitt 4.4).

Anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln, anderen Opioidderivaten (z. B. Methadon, Analgetika und Antitussiva), bestimmten Antidepressiva, sedativen H_1-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 Patienten, die Buprenorphin erhalten, ein Opioid-Voll-Agonist verabreicht wird. Daher besteht die Möglichkeit der Überdosierung mit einem Voll-Agonisten, insbesondere wenn versucht wird, die partiell agonistische Wirkung von Buprenorphin zu überwinden oder wenn die Buprenorphin-Plasmaspiegel sinken.

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).

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

CYP3A4-Hemmer
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 Buprenorphin 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, Makrolidantibiotika oder Itraconazol) möglicherweise einer Dosisreduzierung.

CYP3A4-Induktoren
Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren mit Buprenorphin kann die Buprenorphin-Plasmakonzentrationen senken und somit möglicherweise zu einer suboptimalen Behandlung der Opioidabhängigkeit mit Buprenorphin führen. Es wird empfohlen, Patienten, die Buprenorphin zusammen mit CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin) er-

halten, engmaschig zu überwachen. Die Buprenorphin- oder CYP3A4-Induktor-Dosis muss gegebenenfalls entsprechend angepasst werden.

Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer)
Ausgehend von der Erfahrung mit Morphin ist eine Wirkungssteigerung von Opioiden möglich (siehe Abschnitt 4.4). 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). Bei der Vorbehandlung von Patienten mit bestimmten Antidepressiva (MAO-Hemmstoffen) innerhalb der letzten 14 Tage vor der Opioid-Anwendung besteht theoretisch die Möglichkeit für lebensbedrohliche Wechselwirkungen mit Einfluss auf die Hirn-, Atem und Kreislauffunktion. Die Kombination soll für bis zu 2 Wochen nach dem Absetzen von MAO-Hemmern vermieden werden.

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

Kokain
Bisher wurde keine erkennbare Wechselwirkung mit Kokain beschrieben, der Substanz, die von Konsumenten verschiedener Drogen am häufigsten zusammen mit Opioiden angewendet wird.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Buprenorphin bei Schwangeren vor.
Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).
SUBUTEX Sublingualtabletten dürfen während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Buprenorphin aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Buprenorphin sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus überwiegt. Das potentielle Risiko für den Menschen ist unbekannt. 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 Agitation, 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 Buprenophin sollte das ungeborene Kind gegen Ende der Schwangerschaft mehrere Tage lang überwacht werden, um dem Risiko einer Atemdepression oder eines Entzugssyndroms bei Neugeborenen vorzubeugen.

Stillzeit

Buprenorphin und dessen Metaboliten werden in die Muttermilch ausgeschieden. Untersuchungen an Ratten haben gezeigt, dass Buprenorphin die Laktation hemmt. Das Stillen soll während der Behandlung mit SUBUTEX Sublingualtabletten unterbrochen werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben eine Verringerung der weiblichen Fertilität unter hohen Dosen gezeigt (systemische Exposition > 2,4-Fache der Exposition des Menschen bei der empfohlenen Höchstdosis von 24 mg Buprenorphin, basierend auf den AUC-Werten). Siehe Abschnitt 5.3.

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

SUBUTEX Sublingualtabletten haben geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, wenn es opioidabhängigen Patienten verabreicht 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, gefährliche Maschinen zu bedienen. Nach Erreichen einer stabilen Dosis kann der Arzt darüber befinden, ob der Patient ein Fahrzeug führen oder eine Maschine bedienen 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.

Liste der Nebenwirkung in Tabellenform

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

Alle Nebenwirkungen werden nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Häufigkeit von berichteten Nebenwirkungen bei der Anwendung nach Markteinführung kann nicht bestimmt werden, da sie aus Spontanmeldungen stammen. Folglich wird die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen als „nicht bekannt“ bezeichnet.

Siehe Tabelle

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Bronchitis, Infektion, Influenza Pharyngitis, Rhinitis			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Lymphadenopathie			
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktischer Schock, angioneurotisches Ödem (Quincke-Ödem)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitlosigkeit			

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Unruhe, Angst, Depression, Feindseligkeit, Nervosität, Benommenheit, Paranoia, anomales Denken	Halluzinationen		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Vertigo, Schwindel, Hypertonie, Migräne, Parästhesie, Schläfrigkeit, Synkope, Tremor			
Augenerkrankungen		Lakrimationsstörung, Mydriasis			
Herzerkrankungen		Verlängerung des QT-Intervalls im EKG, Palpitationen			
Gefäßerkrankungen		Orthostatischer Blutdruckabfall, Vasodilatation			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Nasenfluss, Husten, Dyspnoe, Gähnen	Atemdepression	Bronchospasmus	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Obstipation, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Gastrointestinale Störungen, Flatulenz, Zahnerkrankungen, Erbrechen, Bauchschmerzen			Karies
Leber- und Gallenerkrankungen			Lebernekrose, Hepatitis		
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hyperhidrosis	Hautausschlag			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Muskelspasmen, Myalgie, Nackenschmerzen			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Dysmenorrhoe			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, Arzneimittelentzugssyndrom, Schmerzen	Brustschmerzen, Schüttelfrost, Unwohlsein, Periphere Ödeme, Pyrexie			

Beschreibung weiterer ausgewählter Nebenwirkungen, die nach Markteinführung beobachtet wurden

Nachfolgend eine Zusammenfassung von weiteren nach Markteinführung berichteten Nebenwirkungsmeldungen, die als schwerwiegend oder aus anderem Grund nennenswert betrachtet werden:

– In Fällen intravenösen Missbrauchs von Medikamenten 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).

– Bei Patienten mit ausgeprägter Drogenabhängigkeit kann die initiale Gabe von Buprenorphin zu einem Arzneimittelentzugssyndrom führen, das dem für Naloxon beschriebenen Entzugssyndrom ähnlich ist, wenn es angewendet wird, bevor die agonistischen Wirkungen, die ein vor kurzem stattgefundener Opioidgebrauch oder –missbrauch ausgelöst hat, abge-

klungen sind (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

- Zu den häufigsten Anzeichen und Symptomen einer Überempfindlichkeit zählen Hautausschläge, Urtikaria und Pruritus. Fälle von Bronchospasmus, Atemdepression, Angioödem und anaphylaktischem Schock sind ebenfalls berichtet worden (siehe Abschnitt 4.3).
- Transaminasenerhöhung, Hepatitis, akute Hepatitis, zytolytische Hepatitis, Ikterus, hepatorenales Syndrom, hepatische Enzephalopathie und hepatische Nekrose sind aufgetreten (siehe Abschnitt 4.4).
- Ein neonatales Arzneimittelentzugssyndrom ist bei Neugeborenen berichtet worden, deren Mütter während der Schwangerschaft Buprenorphin erhalten hatten. Dieses Syndrom kann leichter und langwieriger sein als ein durch μ-Opioid-Voll-Agonisten bedingtes Entzugssyndrom. Die Art des Syndroms kann in Abhängigkeit von der Vorgeschichte des Drogenkonsums der Mutter variieren (siehe Abschnitt 4.6)
- Halluzinationen, orthostatische Hypotonie, Synkope, Schwindelgefühl und Arzneimittelabhängigkeit wurden berichtet.

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

Besonders bei nichttoleranten Personen (v. a. Kindern) können bereits bedrohliche Vergiftungen (Intoxikationen) durch niedrigere als in der Substitutionstherapie übliche Dosen hervorgerufen werden.

Zeichen und Symptome einer übermäßigen Buprenorphin-Wirkung sind durch Beschwerden wie „sich komisch fühlen“, schlechte Konzentrationsfähigkeit, Schläfrigkeit und möglicherweise Schwindelgefühl im Stehen gekennzeichnet. 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. Zu den ersten Zeichen einer Überdosierung können auch Somnolenz, Amblyopie, Miosis, Hypotension, Übelkeit, Erbrechen und/oder Sprachstörungen zählen.

Behandlung

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

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

Die Anwendung eines Opioid-Antagonisten (d. h. Naloxon) wird trotz des im Vergleich zur Wirkung bei Opioid-Voll-Agonisten möglicherweise mäßigen Effekts bei der Behebung der Atemsymptome durch Buprenorphin empfohlen.

Wird Naloxon verwendet, 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-Verabreichung erforderlich sein. Die Naloxon-Initialdosen können bis zu 2 mg betragen und alle 2 – 3 Minuten wiederholt werden, bis ein ausreichendes Ansprechen erreicht wird, wobei eine Anfangsdosis von 10 mg nicht überschritten werden sollte. Infusionsraten sind dem Ansprechverhalten des Patienten gemäß anzupassen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung der Opiatabhängigkeit, ATC-Code: N07BC01

Wirkmechanismus

Buprenorphin ist ein partieller Opioid-Agonist/Antagonist, der an die μ- und κ-Rezeptoren des ZNS bindet. Seine Wirksamkeit bei der Opioid-Erhaltungstherapie beruht auf seiner langsam reversiblen Bindung an die μ-Rezeptoren, die über einen längeren Zeitraum das Bedürfnis des abhängigen Patienten nach Drogen weitgehend reduziert.

Buprenorphin weist ein relativ breites therapeutisches Fenster auf, das auf seine Wirksamkeit als primärer Agonist/Antagonist zurückgeführt wird.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei oraler Anwendung unterliegt Buprenorphin einem First-Pass-Metabolismus, wobei es zu einer N-Dealkylierung und Glukuronidierung kommt. Die orale Applikation ist für dieses Medikament daher ungeeignet.

Die Plasmaspitzenkonzentration wird 90 Minuten nach der sublingualen Applikation erreicht. Das Verhältnis von Dosis zu maximaler Plasmakonzentration ist im Dosisbereich zwischen 2 mg und 24 mg Buprenorphin (Sublingualtabletten) dosisabhängig, aber nicht dosisproportional.

Das Verhältnis von Dosis zum Ausmaß der Bioverfügbarkeit (AUC) ist im Dosisbereich zwischen 2 mg und 16 mg Buprenorphin (Sublingualtabletten) dosisproportional, im Dosisbereich zwischen 16 und 24 mg dosisabhängig, aber nicht dosisproportional.

Die relative Bioverfügbarkeit von Buprenorphin-Sublingualtabletten im Vergleich zu Buprenorphin-Lösung beträgt nach einer an 24 Probanden durchgeführten Bioverfügbarkeitsstudie etwa 70 %.

Verteilung

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

Biotransformation

Buprenorphin wird durch 14-N-Dealkylierung und Glukuronidierung des Stammmoleküls und des dealkylierten Metaboliten metabolisiert. N-Dealkylbuprenorphin ist ein μ-Agonist mit schwacher intrinsischer Aktivität.

Elimination

Die Eliminierung von Buprenorphin verläuft mit einer langen terminalen Eliminationsphase von 20 bis 25 Stunden bi- oder triexponentiell. Dies ist zum einen auf die Rückresorption von Buprenorphin nach der Hydrolyse des konjugierten Derivats im Darm und zum anderen auf den ausgeprägten lipophilen Charakter des Moleküls zurückzuführen.

Exkretion

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

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Leberfunktionsstörung
In Tabelle 2 sind die Ergebnisse einer klinischen Studie zusammengefasst, in welcher die Exposition von Buprenorphin nach Einzeldosisverabreichung einer Buprenorphin/Naloxon 2,0/0,5 mg Sublingualtablette an gesunden Probanden sowie an Patienten mit Leberfunktionsstörungen unterschiedlichen Schweregrads untersucht wurde.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 8

Insgesamt erhöhte sich der Buprenorphin Plasmaspiegel ungefähr um das 3fache bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

An Ratten wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität oder auf die allgemeine Reproduktionsfähigkeit festgestellt. Untersuchungen an Ratten und Kaninchen haben Hinweis auf Fetotoxizität und Postimplantationsverluste ergeben.

Studien an Ratten haben ein vermindertes intrauterines Wachstum, Entwicklungsver-

Tabelle 2.
Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung auf die pharmakokinetischen Parameter von Buprenorphin nach Verabreichung von Buprenorphin/Naloxon (im Unterschied zu gesunden Probanden)

PK Parameter	Leichte Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Stadium A) (n = 9)	Mittelschwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Stadium B) (n = 8)	Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Stadium C) (n = 8)
Buprenorphin			
C_{max}	1,2-fache Erhöhung	1,1-fache Erhöhung	1,7-fache Erhöhung
AUC_{last}	ähnlich Kontrolle	1,6-fache Erhöhung	2,8-fache Erhöhung

zögerungen 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 Potential von Buprenorphin zeigten keine klinisch relevanten Effekte.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat,
Mannitol (Ph. Eur.),
Maisstärke,
Povidon K30,
Citronensäure,
Natriumcitrat $2H_2O$,
Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus Nylon/Aluminium/uPVC, versiegelt mit Aluminiumfolie. Es handelt sich nicht um Durchdrückpackungen. Zum Entnehmen der Tablette ist die Folie abzuziehen.

Packungen mit 7 Sublingualtabletten
Packungen zu 28 Sublingualtabletten
Klinikpackungen mit 70 (10 × 7) Sublingualtabletten
Klinikpackungen zu 280 (10 × 28) Sublingualtabletten

SUBUTEX 2 mg Sublingualtabletten und SUBUTEX 8 mg Sublingualtabletten

Packungen mit 49 Sublingualtabletten
Bündelpackung mit 7 × 7 Sublingualtabletten
Bündelpackung mit 2 × 28 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

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

SUBUTEX 0,4 mg Sublingualtabletten:
Zul.-Nr.: 42769.00.00
SUBUTEX 2 mg Sublingualtabletten:
Zul.-Nr.: 42769.01.00
SUBUTEX 8 mg Sublingualtabletten:
Zul.-Nr.: 42769.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
06. Januar 2000
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 03. April 2003

10. STAND DER INFORMATION

05/2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel. Buprenorphin unterliegt der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung.

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung bei der Behandlung von Opiat- (bzw. Narkotika-) Abhängigkeit in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt ist.

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt