## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Buprenorphin-neuraxpharm 0,4 mg Sublingualtabletten

Buprenorphin-neuraxpharm 2 mg Sublingualtabletten

Buprenorphin-neuraxpharm 8 mg Sublingualtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Buprenorphin-neuraxpharm 0,4 mg*

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

Sonstiger Bestandteil: Jede Sublingualtablette enthält 63,6 mg Lactose-Monohydrat.

*Buprenorphin-neuraxpharm 2 mg*

Jede Sublingualtablette enthält 2 mg Buprenorphin (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil: Jede Sublingualtablette enthält 43,8 mg Lactose-Monohydrat und 0,19 mg Gelborange S (E 110).

*Buprenorphin-neuraxpharm 8 mg*

Jede Sublingualtablette enthält 8 mg Buprenorphin (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil: Jede Sublingualtablette enthält 175,6 mg Lactose-Monohydrat und 0,76 mg Gelborange S (E 110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Sublingualtablette

*Buprenorphin-neuraxpharm 0,4 mg*

Weiße bis weißliche, runde (Durchmesser 6 mm), flache Tabletten mit der Prägung „B" auf einer Seite

*Buprenorphin-neuraxpharm 2 mg*

Hellorangefarbene, ovale (5 x 8 mm), bikonvexe Tabletten mit der Prägung „B" auf einer Seite

*Buprenorphin-neuraxpharm 8 mg*

Hellorangefarbene, ovale (7,35 x 13,35 mm), bikonvexe Tabletten mit der Prägung „B" auf einer Seite

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

Buprenorphin-neuraxpharm ist zur Behandlung 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 $\mu$-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.

Buprenorphin-neuraxpharm 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 Buprenorphin-neuraxpharm 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 Buprenorphin-neuraxpharm stehen drei Dosierungsstärken zur Verfügung (Buprenorphin-neuraxpharm 0,4 mg / 2 mg / 8 mg):

Buprenorphin-neuraxpharm 0,4 mg ist zur individuellen Feindosierung und Dosisanpassung insbesondere zu Behandlungsbeginn und Behandlungsende vorgesehen.

Buprenorphin-neuraxpharm 2 mg ist für die Dosierung zu Behandlungsbeginn sowie zur Anpassung der Erhaltungsdosis vorgesehen.

Buprenorphin-neuraxpharm 8 mg ist 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 Buprenorphin-neuraxpharm 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 Buprenorphin-neuraxpharm 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 Buprenorphin-neuraxpharm Therapie auf maximal 30 mg/Tag reduziert werden. Bei Einleitung einer Buprenorphin-neuraxpharm Therapie ist die lange Halbwertszeit von Methadon zu berücksichtigen. Die erste Dosis Buprenorphin-neuraxpharm sollte erst beim Auftreten von Entzugserscheinungen, frühestens jedoch 24 Stunden nachdem der Patient zuletzt Methadon eingenommen hat, verabreicht werden. Buprenorphin kann bei methadonabhängigen Patienten das Auftreten von Entzugssymptomen beschleunigen.

*Anfangsdosierung*

Die Initialdosis beträgt 2 mg bis 4 mg Buprenorphin als tägliche Einzeldosis.

*Opioidabhängige Patienten ohne vorherige Entzugsbehandlung*

Buprenorphin-neuraxpharm wird frühestens 4 Stunden nach der letzten Anwendung des Opioids oder bei den ersten Entzugserscheinungen sublingual verabreicht.

*Dosisanpassung und Erhaltungsdosis*

Die Dosis von Buprenorphin-neuraxpharm ist entsprechend der klinischen Wirkung beim einzelnen Patienten zunehmend zu erhöhen und darf eine maximale tägliche Einzeldosis von 24 mg Buprenorphin 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 Buprenorphin 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 Buprenorphin-Lösung sublingual bzw. bei alternierender Gabe für ein 3-Tagesintervall in Dosen von 12 bis 44 mg/70 kg Körpergewicht Buprenorphin-Lösung 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 missbräuchlicher, 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 Buprenorphin-neuraxpharm 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 Buprenorphin-neuraxpharm abzuändern, wenn Patienten über Entzugssymptome berichten.

*Dosisreduktion und Beenden der Therapie*

Nach Erreichen einer zufriedenstellenden Stabilisationsphase kann die Dosis von Buprenorphin-neuraxpharm allmählich auf eine niedrigere Erhaltungsdosis reduziert werden. Wenn es angemessen erscheint, kann die Therapie mit Buprenorphin-neuraxpharm bei einigen Patienten beendet werden. 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 verursachten 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 Buprenorphin-neuraxpharm Dosis erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche:

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Buprenorphin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren liegen keine Daten vor. Buprenorphin-neuraxpharm sollte bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

*Art der Anwendung*

Die Anwendung von Buprenorphin-neuraxpharm 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.

*Behandlungsziele und Absetzen der Behandlung*

Vor Beginn der Behandlung mit Buprenorphin-neuraxpharm 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-neuraxpharm nicht länger benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten von Entzugserscheinungen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere respiratorische Insuffizienz
- Schwere Leberinsuffizienz
- Akuter Alkoholismus oder Delirium tremens
- Die gleichzeitige Verabreichung von Opioid-Antagonisten (Naltrexon, Nalmefen) für die Behandlung von Alkohol- oder Opiatabhängigkeit.

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

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Buprenorphin-neuraxpharm ist nur für die Behandlung einer Opioidabhängigkeit bestimmt.

*Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)*

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

*Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*

Bei Auftreten folgender Erkrankungen während der Anwendung von Buprenorphin-neuraxpharm ist Vorsicht geboten und die

Arzneimitteldosis gegebenenfalls herabzusetzen:

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 Buprenorphin 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 Buprenorphin-neuraxpharm 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 müssen engmaschig 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-neuraxpharm 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.

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 Buprenorphin-neuraxpharm 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.

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 Buprenorphin-neuraxpharm 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 verursachten Toxizität oder Überdosierung überwacht werden. Buprenorphin-neuraxpharm sollte bei Patienten mit mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 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 $\mu$-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 $\mu$-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.

Beschleunigt einsetzendes Opioidentzugssyndroms:

Zu Beginn der Behandlung mit Buprenorphin-neuraxpharm 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.

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.

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, sodass 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 Buprenorphin-neuraxpharm zu positiven „Dopingtests" kommen kann.

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

Buprenorphin-neuraxpharm 2 mg und 8 mg Sublingualtabletten enthalten zusätzlich den Azo-Farbstoff Gelborange S (E 110), der allergische Reaktionen hervorrufen kann.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es ist Vorsicht geboten bei der Anwendung von Buprenorphin-neuraxpharm 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). Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin-neuraxpharm 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-Vollagonist verabreicht wird. Daher besteht die Möglichkeit der Überdosierung mit einem Vollagonisten, insbesondere wenn versucht wird, die partiell agonistische Wirkung von Buprenorphin zu überwinden oder wenn die Buprenorphin-Plasmaspiegel sinken.
- serotonergen Arzneimitteln 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).
- Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin-neuraxpharm und Anticholinergika oder Arzneimitteln mit anticholinerger Wirkung (z. B. trizyklische Antidepressiva, Antihistaminika, Antipsychotika, Muskelrelaxantien, Antiparkinson-Arzneimittel) kann zu verstärkten anticholinergen Nebenwirkungen führen.
- 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 Buprenorphin-Gabe 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) erhalten, 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. 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 sollte für bis zu 2 Wochen nach dem Absetzen von MAO-Hemmern vermieden werden.
- 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 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

*Schwangerschaft*

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Buprenorphin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Buprenorphin-neuraxpharm darf 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 potenzielle Nutzen das potenzielle 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 Buprenorphin sollte das ungeborene Kind gegen Ende der Schwangerschaft mehrere Tage lang überwacht werden, um dem Risiko einer Atemdepression oder eines Entzugssyndroms bei Neugeborenen vorzubeugen.

*Stillzeit*

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

Buprenorphin hat 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.

*Übersicht therapiebedingter Nebenwirkungen*

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.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

Siehe Tabelle 1 auf Seite 6.

*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, abgeklungen 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 erhal-

| Tabelle 1 | Therapiebedingte Nebenwirkungen, die in klinischen Studien zu Buprenorphin beobachtet wurden (kategorisiert nach Systemorganklassen) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| *Systemorganklasse* | *Sehr häufig (≥ 1/10)* | *Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)* | *Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)* | *Sehr selten (< 1/10.000)* | *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 | | | |
| *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 | | |
| *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes* | Hyperhidrosis | Hautausschlag | | | |
| *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* | | Arthralgie, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Muskelspasmen, Myalgie, Nackenschmerzen | | | |
| *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse* | | Dysmenorrhoe | | | |
| *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* | Asthenie, Arzneimittelentzugssyndrom, Schmerzen | Brustschmerzen, Schüttelfrost, Unwohlsein, periphere Ödeme, Pyrexie | | | |

ten hatten. Dieses Syndrom kann leichter und langwieriger sein als ein durch $\mu$-Opioid-Vollagonisten 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-neuraxpharm 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).

Gelborange S (E 110) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

*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-Vollagonisten 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

Buprenorphin ist ein partieller Opioid-Agonist/Antagonist, der an die $\mu$- und $\kappa$-Rezeptoren des ZNS bindet. Seine Wirksamkeit bei der Opioid-Erhaltungstherapie beruht auf seiner langsam reversiblen Bindung an die $\mu$-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.

*Metabolismus und Eliminierung*

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

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.

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

*Leberfunktionsstörung*

In Tabelle 2 (siehe unten) 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 gesunde Probanden sowie an Patienten mit Nierenfunktionsstörungen unterschiedlichen Schweregrads untersucht wurde.

Insgesamt erhöhte sich der Buprenorphin Plasmaspiegel ungefähr um das 3-fache 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, 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.

*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 |

*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

Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Natriumcitrat (Ph. Eur.)
Povidon K 30
Citronensäure
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Lactose-Monohydrat

Buprenorphin-neuraxpharm 2 mg und 8 mg zusätzlich:

Crospovidon Typ A
Mannitol (Ph. Eur.)
Gelborange S (E 110)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blisterpackung (Al/Al): 3 Jahre
Blisterpackung (Al/PVC/PVDC): 1 Jahr

### 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 Blisterpackung (Al/Al)

Packungsgrößen:

Buprenorphin-neuraxpharm 0,4 mg:
7, 28 und 49 Sublingualtabletten

Buprenorphin-neuraxpharm 2 mg und 8 mg:
7, 28, 49 und 56 Sublingualtabletten

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise für die Handhabung der kindersicheren Blister:

1. Drücken Sie die Tablette nicht direkt aus dem Blister.
2. Trennen Sie eine Blister-Zelle entlang den Perforationen aus dem Streifen heraus.
3. Ziehen Sie die obere Schutzfolie vorsichtig an der mit einem Pfeil gekennzeichneten Stelle ab.
4. Drücken Sie nun die Tablette durch die verbliebene Folie.
5. Legen Sie die Tablette unter Ihre Zunge.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

neuraxpharm
Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Str. 23
40764 Langenfeld
Tel. 02173 / 1060 - 0
Fax 02173 / 1060 - 333

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

84374.00.00
84376.00.00
84379.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

22.10.2012 / 03.06.2015

## 10. STAND DER INFORMATION

08/2024

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Buprenorphin unterliegt der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung.

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