

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Buprenorphin dura 2 mg Sublingualtabletten
 Buprenorphin dura 8 mg Sublingualtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Buprenorphin dura 2 mg Sublingualtabletten

Eine Sublingualtablette enthält 2 mg Buprenorphin (als Buprenorphinhydrochlorid).
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 Eine Tablette enthält 33,08 mg Lactose-Monohydrat.

Buprenorphin dura 8 mg Sublingualtabletten

Eine Sublingualtablette enthält 2 mg Buprenorphin (als Buprenorphinhydrochlorid).
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 Eine Tablette enthält 30,90 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Sublingualtablette.

Buprenorphin dura 2 mg Sublingualtabletten

Weißer, runder, beidseitig gewölbte Tablette ohne Filmüberzug mit der Prägung „2“ auf der einen Seite und „→“ auf der anderen Seite.

Buprenorphin dura 8 mg Sublingualtabletten

Weißer, runder, beidseitig gewölbte Tablette ohne Filmüberzug mit der Prägung „8“ auf der einen Seite und „→“ auf der anderen Seite.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung mit Buprenorphin dura ist angezeigt für Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren, die einer Behandlung der Opioidabhängigkeit zugestimmt haben.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Einnahme

Vor Einleitung der Behandlung mit Buprenorphin dura muss der Arzt berücksichtigen, dass Buprenorphin ein partieller Opioid-Agonist an den Opiatrezeptoren ist, was bei opioidabhängigen Patienten Entzugssymptome herbeiführen kann. Zudem ist die Art der Opioidabhängigkeit (d. h. ein lang- oder kurzwirksames Opioid) zu berücksichtigen sowie die Zeit seit der letzten Opioidanwendung und die Schwere der Abhängigkeit. Um Entzugssymptome zu vermeiden, sollte die Behandlung mit Buprenorphin dura begonnen werden, wenn objektive und eindeutige Entzugssymptome erkennbar sind (z. B. durch eine Punktzahl, die eine leichte bis mäßige Entzugssymptomatik auf der Clinical Opioid Withdrawal Scale (COWS) anzeigt).

• **Bei heroinabhängigen oder von kurzwirksamen Opioiden abhängigen Patienten:** die erste Dosis Buprenorphin dura Sublingualtabletten bei den ersten objektiven Anzeichen von Entzugssymptomen, frühestens jedoch 6 Stunden nach der letzten Anwendung des Opioids.

• **Bei Patienten, die Methadon erhalten:** Vor Beginn der Behandlung mit Buprenorphin sollte die Methadon-Dosis auf eine Tageshöchstdosis von 30 mg gesenkt werden. Buprenorphin kann bei methadonabhängigen Patienten Entzugssymptome auslösen. Die erste Dosis Buprenorphin sollte erst beim Auftreten von Entzugssymptomen eingenommen werden und, aufgrund der langen Halbwertszeit von Methadon, im Allgemeinen frühestens 24 Stunden nachdem der Patient zuletzt Methadon eingenommen hat.

Es wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung die Leberfunktionswerte zu untersuchen und den Antikörperstatus gegen virale Hepatitis zu dokumentieren.

Einleitung:

Die Anfangsdosis beträgt 0,8 mg bis 4 mg als tägliche Einzeldosis.

Dosisanpassung und Erhaltungsdosis:

Die Dosis von Buprenorphin dura ist entsprechend der klinischen Wirkung beim einzelnen Patienten zunehmend zu erhöhen und darf eine maximale tägliche Einzeldosis von 32 mg Buprenorphin nicht übersteigen. Die Dosisanpassung erfolgt auf Grundlage einer Neubewertung des klinischen und psychologischen Status des Patienten.

Dosisreduktion und Beenden der Therapie:

Nach Erreichen einer ausreichend langen Stabilisationsphase kann die Dosis allmählich auf eine niedrigere Erhaltungsdosis reduziert werden. Wenn es angemessen erscheint, kann die Therapie bei einigen Patienten beendet werden. Die zur Verfügung stehenden Dosierungsstärken der Sublingualtablette von 2 mg und 8 mg Buprenorphin 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:

Bei Patienten mit positivem Testergebnis für eine virale Hepatitis, bei Patienten, die Begleitmedikationen erhalten (siehe Abschnitt 4.5) und/oder bestehender Einschränkung der Leberfunktion, besteht das Risiko einer schnelleren Leberschädigung. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Toxizität oder Überdosierung durch erhöhte Buprenorphinwerte überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4). Buprenorphin dura sollte bei Patienten mit Leberinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz ist

Buprenorphin dura kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktionsstörung:

Bei niereninsuffizienten Patienten ist in der Regel keine Änderung der Buprenorphin-Dosis notwendig. Vorsicht ist bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [CLCr] < 30 ml/min) geboten, die möglicherweise eine Dosisanpassung erforderlich macht (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Buprenorphin dura ist bei Kindern unter 16 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Die Anwendung 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.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren.
- Schwere respiratorische Insuffizienz.
- Schwere Leberinsuffizienz.
- Akuter Alkoholismus oder Delirium tremens.
- Die gleichzeitige Anwendung von Opioid-Antagonisten (Naltrexon, Nalmefen) für die Behandlung von Alkohol- oder Opioidabhängigkeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Buprenorphin dura wird nur zur Behandlung einer Opioidabhängigkeit empfohlen. Es wird auch empfohlen, dass die Behandlung von einem Arzt verordnet wird, der eine umfassende Betreuung des opioidabhängigen Patienten gewährleistet.

Nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch, Missbrauch und Verbreitung:

Buprenorphin kann, auf ähnliche Art 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 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 dura kann einen Arzneimittelmissbrauch durch den Patienten zur Folge haben, was zu Überdosierung oder

Behandlungsabbruch führen kann. Ein Patient, der eine zu niedrige Dosis Buprenorphin dura 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, Missbrauchs und Verbreitung zu minimieren, sollten die Ärzte bei der Verordnung und Ausgabe von Buprenorphin dura 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.

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

Die 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 dura zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein.

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.

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).

Buprenorphin dura sollte bei Patienten mit respiratorischer Insuffizienz (z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Asthma, Cor pulmonale, eingeschränkte Atemreserve, Hypoxie, Hyperkapnie, vorbestehende Atemdepression oder Kyphoskoliose (Verkrümmung der Wirbelsäule mit potentiell resultierender Atemnot) mit Vorsicht eingesetzt werden.

Buprenorphin dura 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 unerreikbaar aufzubewahren und dieses Arzneimittel nie vor Kindern einzunehmen. Bei versehentlicher Einnahme oder Verdacht auf Einnahme ist umgehend ein Notdienst zu verständigen.

ZNS-Depression:

Buprenorphin dura kann Benommenheit hervorrufen, insbesondere wenn es zusammen mit Alkohol oder zentral dämpfenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen, Tranquillizern, Sedativa oder Hypnotika eingenommen wird (siehe Abschnitte 4.5 und 4.7).

Abhängigkeit:

Buprenorphin ist ein partieller μ -Opiatrezeptoragonist. Die chronische Anwendung führt zu einer Abhängigkeit vom Opioid-Typ. Studien an Tieren sowie klinische Erfahrung haben gezeigt, dass Buprenorphin eine Abhängigkeit hervorrufen kann, aber auf einem niedrigeren Niveau als bei einem vollem Agonisten.

Ein abruptes Absetzen der Behandlung wird nicht empfohlen, da es zu verzögert einsetzenden Entzugsscheinungen kommen kann.

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 Abweichungen der Leberenzymwerte, genetische Erkrankung, Infektionen mit dem Hepatitis B- oder Hepatitis C-Virus, Alkoholmissbrauch, Anorexie, gleichzeitige Anwendung von anderen potentiell hepatotoxischen Arzneimitteln (*Acetylsalicylsäure, Amiodaron, Proteasehemmer, Isoniazid etc*) oder ein fortbestehender intravenöser Drogenmissbrauch ursächlich sein oder dazu beitragen. Vor der Verordnung von Buprenorphin dura 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 Buprenorphin dura 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.

Bei Patienten, die mit CYP3A4-Inhibitoren behandelt werden, müssen Dosisanpassungen mit Vorsicht erfolgen, da CYP3A4-Inhibitoren die Plasmaspiegel von Buprenorphin erhöhen können (siehe Abschnitt 4.5). Patienten, die mit CYP3A4-Inhibitoren

behandelt werden, können niedrigere Dosen erhalten.

Auslösung von Opioid-Entzugsscheinungen:

Zu Beginn der Behandlung mit Buprenorphin dura ist es wichtig, zu bedenken, dass es sich um einen partiellen Opioid-Agonisten handelt. Sublingual angewendetes Buprenorphin kann bei opioidabhängigen Patienten Entzugsscheinungen auslösen, wenn es verabreicht wird, bevor die agonistischen Wirkungen, die sich aus der jüngsten Opioidanwendung oder -missbrauch ergeben, nachgelassen haben. Um die Auslösung von Entzugsscheinungen zu vermeiden, sollte die Therapieeinleitung erst durchgeführt werden, wenn objektive Anzeichen und Symptome eines mäßigen Entzugs sichtbar sind (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung:

Die Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Buprenorphin wurden in einer Post-Marketing-Studie untersucht. Buprenorphin wird in der Leber umfassend metabolisiert, die Plasmaspiegel von Buprenorphin waren bei Patienten mit mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung erhöht. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Auslösung eines Opioid-Entzugs, einer Toxizität oder einer Überdosierung durch erhöhte Buprenorphinspiegel hin überwacht werden. Buprenorphin dura Sublingualtabletten sollten bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2). Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz ist die Anwendung von Buprenorphin kontraindiziert.

Nierenfunktionsstörung:

Die Ausscheidung über die Niere spielt in der Gesamt-Clearance von Buprenorphin eine relativ geringe Rolle (etwa 30 %); daher ist in der Regel keine auf der Nierenfunktion basierende Dosisänderung erforderlich. 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 Abschnitt 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).

Anwendung bei Jugendlichen

Aufgrund fehlender Daten mit der Anwendung bei Jugendlichen (Alter 16–18), sollten Patienten in dieser Altersgruppe während der Behandlung stärker überwacht werden.

Schlafbezogene Atmungsstörungen

Opiode können schlafbezogene Atmungsstörungen einschließlich zentraler Schlafapnoe

und schlafbezogener Hypoxämie verursachen. Die Anwendung von Opioiden geht mit einer dosisabhängigen Erhöhung des Risikos für eine zentrale Schlafapnoe einher. Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe sollte eine Verringerung der Opioidgesamt-dosis in Betracht gezogen werden.

Allgemeine Warnhinweise für die Verabreichung von Opioiden

Opiode können bei ambulant behandelten Patienten eine orthostatische Hypotonie verursachen.

Opiode können zu einem erhöhten Liquordruck führen, der Krampfanfälle verursachen kann, so dass Opiode 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 Opiode bei Patienten mit Hypotonie, Prostatahypertrophie oder Urethralstenose angewendet werden.

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

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

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

Bei der Anwendung von Opioiden bei älteren und geschwächten Patienten ist Vorsicht geboten. Die gleichzeitige Einnahme von Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) kann, ausgehend von der Erfahrung mit Morphin, zu einer Verstärkung der Wirkung von Opioiden führen (siehe Abschnitt 4.5).

Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

Die Anwendung dieses Arzneimittels kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Zudem kann es bei Missbrauch von Buprenorphin dura als Dopingmittel zu einer Gefährdung der Gesundheit kommen.

Serotoninsyndrom

Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin dura 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.

Diese Arzneimittel enthalten Lactose und Natrium

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Buprenorphin dura sollte nicht zusammen mit alkoholischen Getränken oder alkoholhaltigen Arzneimitteln eingenommen werden. Alkohol verstärkt die sedative Wirkung von Buprenorphin (siehe Abschnitt 4.7).

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Buprenorphin dura zusammen mit:

- 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 Patienten sollten gewarnt werden, dass es extrem gefährlich ist, nicht verordnete Benzodiazepine gleichzeitig mit diesem Arzneimittel einzunehmen. Die Patienten sind außerdem darauf hinzuweisen, dass Benzodiazepine zusammen mit diesem Arzneimittel nur in der vom Arzt verschriebenen Dosierung eingenommen werden dürfen (siehe Abschnitt 4.4).
- anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln; anderen Opioidderivaten (z. B. Methadon, Analgetika und Antitussiva); bestimmten Antidepressiva, sedativen H₁-Rezeptorantagonisten, Barbituraten, Anxiolytika außer Benzodiazepinen, Neuroleptika, Clonidin und verwandte 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.
- Opioid-Analgetika: Es kann schwierig sein, eine ausreichende Analgesie zu erreichen, wenn Patienten, die Buprenorphin dura erhalten, ein Opioid-Vollagonist verabreicht wird. Die Möglichkeit einer Überdosierung besteht auch mit einem Vollagonisten, insbesondere wenn versucht wird, die partiell agonistische Wirkung von Buprenorphin zu überwinden oder wenn die Buprenorphin-Plasmaspiegel sinken.
- Naltrexon und Nalmefen: Dies sind Opioidantagonisten, die die pharmakologischen Wirkungen von Buprenorphin blockieren

können. Bei opioidabhängigen Patienten, die derzeit mit Buprenorphin behandelt werden, kann Naltrexon und Nalmefen zum plötzlichen Einsetzen anhaltender und starker Opioidentzugssymptome führen. Bei Patienten, die derzeit mit Naltrexon und 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 für Buprenorphin (ca. 50 % bzw. 70 %) und zu einem geringeren Grad für den Metaboliten Norbuprenorphin gemessen. Die Buprenorphin dura erhalten, sind engmaschig zu überwachen und bedürfen bei kombinierter Anwendung mit starken CYP3A4-Hemmern (z. B. den Proteasehemmern Ritonavir, Nelfinavir oder Indinavir oder Antimykotika vom Azol-Typ, z. B. Ketoconazol oder Itraconazol, oder Makrolidantibiotika) möglicherweise einer Dosisreduzierung.
- CYP3A4-Induktoren: Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren mit Buprenorphin dura kann die Buprenorphin-Plasmakonzentrationen senken und somit möglicherweise zu einer suboptimalen Behandlung der Opioidabhängigkeit mit Buprenorphin führen. Es wird empfohlen, Patienten, die Buprenorphin dura 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 Serotoninsyndrom). Bei der vorherigen Behandlung 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.
- 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).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Buprenorphin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Buprenorphin dura sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko für den Feten überwiegt.

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 zu einem Entzugssyndrom bei 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 am Ende der Schwangerschaft eine Überwachung der Neugeborenen für mehrere Tage in Betracht gezogen werden, um dem Risiko einer Atemdepression oder eines Entzugssyndroms bei Neugeborenen vorzubeugen.

Stillzeit

Buprenorphin und dessen Metaboliten werden in die Muttermilch ausgeschieden. Buprenorphin sollte während des Stillens mit Vorsicht angewendet 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 einen geringen bis moderaten Einfluss auf die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, wenn es opioidabhängigen Patienten verabreicht wird. Buprenorphin 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 zentral wirksamen Sedativa angewendet wird (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Daher sollten Patienten davor gewarnt werden, gefährliche Maschinen zu bedienen, falls Buprenorphin ihre Fähigkeit beeinflusst, solche Aktivitäten durchzuführen.

Dieses Arzneimittel kann die kognitive Funktion beeinflussen und die Fähigkeit eines Patienten, ein Fahrzeug sicher zu führen, beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Obstipation und diejenigen, die mit Entzugserscheinungen (z. B. Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit und Hyperhidrose) in Zusammenhang stehen und Schmerzen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 1 fasst zusammen:

- Nebenwirkungen, die im Rahmen zulassungsrelevanter klinischer Studien beschrieben wurden. Bei den

Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen, die unten aufgelistet sind, werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

- Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die nach Markteinführung beobachtet wurden. Es sind Ereignisse

angegeben, die in mindestens 1 % der Berichte von Angehörigen von Gesundheitsberufen erwähnt und als erwartet angesehen werden. Die Häufigkeit von Ereignissen, die nicht im Rahmen zulassungsrelevanter Studien berichtet werden, kann nicht berechnet werden und wird als nicht bekannt angegeben.

Siehe Tabelle 1

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig:	Bronchitis, Infektion, Influenza, Pharyngitis, Rhinitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig:	Lymphadenopathie
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten:	anaphylaktischer Schock, Bronchospasmus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig:	Appetitlosigkeit
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig:	Schlaflosigkeit
	Häufig:	Unruhe, Angstzustände, Depression, Feindseligkeit, Nervosität, Paranoia, anomales Denken
	Gelegentlich:	Halluzinationen
	Nicht bekannt:	Arzneimittelabhängigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig:	Kopfschmerzen
	Häufig:	Schwindel, Hypertonie, Migräne, Parästhesie, Benommenheit, Ohnmacht, Tremor
Ohren- und Labyrinth-erkrankungen	Häufig:	Vertigo
Augenerkrankungen	Häufig:	Tränenfluss, Mydriasis
Herzkrankungen	Häufig:	Palpitationen
Gefäßkrankungen	Häufig:	Vasodilatation, orthostatischer Blutdruckabfall, Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig:	Husten, Dyspnoe, Gähnen, Nasenfluss
	Gelegentlich:	Atemdepression
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig:	Übelkeit
	Häufig:	Bauchschmerzen, Verstopfung, Durchfall, Mundtrockenheit, Dyspepsie, gastrointestinale Störungen, Flatulenz, Zahnerkrankungen, Erbrechen
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich:	Lebernekrose, Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig:	Hyperhidrosis
	Häufig:	Hautausschlag
	Sehr selten:	Angioneurotisches Ödem (Quincke Ödem)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Häufig:	Arthralgie, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Muskelspasmen, Myalgie, Nackenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nicht bekannt:	Harnverhalt

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig:	Dysmenorrhoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig:	Arzneimittelentzugssyndrom, Schmerzen
	Häufig:	Asthenie, Brustschmerzen, Frösteln, Unwohlsein, periphere Ödeme, Pyrexie
	Nicht bekannt:	Neonatales Arzneimittelentzugssyndrom
Untersuchungen	Häufig:	Abnormales EKG, Verlängerung des QT-Intervalls im EKG, EKG-Veränderungen (QT-Verlängerung)

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

- In Fällen von nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch mittels intravenöser Injektion wurde vom Auftreten lokaler, manchmal septischer Reaktionen (Abszess, Cellulitis) und potentiell schwerwiegender, akuter Hepatitis sowie andere Infektionen, wie Pneumonie und Endokarditis, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).
- Bei Patienten mit ausgeprägter Drogenabhängigkeit kann die initiale Gabe von Buprenorphin zu einem ähnlichen Arzneimittelentzugssyndrom führen, wie bei Naloxon.
- Zu den häufigsten Anzeichen und Symptomen einer Überempfindlichkeit zählen Hautausschläge, Urtikaria und Pruritus. Fälle von Bronchospasmus, Angioödem und anaphylaktischem Schock wurden berichtet (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 sein als ein durch μ -Opioid-Vollagonisten bedingtes Entzugssyndrom und kann verzögert auftreten. Die Art des Syndroms kann in Abhängigkeit von der Vorgeschichte des Drogenkonsums der Mutter variieren (siehe Abschnitt 4.6).
- Halluzinationen, orthostatische Hypotonie, Harnverhalt und Schwindel wurden berichtet.

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 bedrohliche Vergiftungen (Intoxikationen) bereits durch niedrigere als in der Substitutionstherapie übliche Dosen hervorgerufen werden. Anzeichen und Symptome einer übermäßigen Buprenorphin-Wirkung sind durch Beschwerden wie Desorientierung und orthostatische Hypotonie. 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. Nach einer standardmäßigen Intensivversorgung sind die Symptome der Atemdepression zu behandeln. Offene Atemwege und unterstützende oder kontrollierte Beatmung müssen sichergestellt werden. Der Patient sollte in eine Einrichtung gebracht werden, die mit einer kompletten Apparatur zur Wiederbelebung ausgerüstet ist. Die Anwendung eines Opioid-Antagonisten (z. B. Naloxon) wird empfohlen. Dabei ist zu beachten, dass Opioid-Antagonisten wie Naloxon bei der Behebung der durch Buprenorphin verursachten Atemwegssymptome weniger wirksam sind als bei reinen Opioid-Agonisten.

Bei der Bestimmung der Behandlungsdauer zur Behebung der Überdosierungssymptome ist die lange Wirkdauer von Buprenorphin zu berücksichtigen. Naloxon kann schneller als Buprenorphin ausgeschieden werden, was zu einem erneuten Auftreten von zuvor kontrollierten Symptomen der Buprenorphin Überdosierung führen kann.

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 opioidabhängigen Patienten weitgehend reduziert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In klinischen, pharmakologischen Studien mit opiatabhängigen Patienten zeigte Buprenorphin bei einer Reihe von Parametern, darunter positive Stimmung, „gute Wirkung“ und Atemdepression, einen Ceiling-Effekt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Die Plasmaspitzenkonzentration wird 90 Minuten nach der sublingualen Anwendung erreicht. Das Verhältnis von Dosis zu maximaler Plasmakonzentration ist im Dosisbereich zwischen 2 mg und 16 mg Buprenorphin linear.

Verteilung

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

Biotransformation

Buprenorphin wird über das Cytochrom P450-Isoenzym CYP3A4 durch 14-N-Dealkylierung oxidativ zu N-Dealkylbuprenorphin (auch bekannt als Norbuprenorphin) und durch Glukuronidierung des Stammmoleküls und des dealkylierten Metaboliten metabolisiert. Norbuprenorphin ist ein μ -Agonist mit schwacher intrinsischer Aktivität.

Elimination

Die Elimination von Buprenorphin verläuft mit einer langen terminalen Eliminationsphase von 20 bis 25 Stunden bi- oder tri-exponentiell. 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

Die Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Buprenorphin und Naloxon wurden in einer Studie nach der Markteinführung untersucht.

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 gesunde Probanden sowie an Patienten mit Leberfunktionsstörungen unterschiedlichen Schweregrades untersucht wurde.

Siehe Tabelle 2

Insgesamt erhöhte sich die Verfügbarkeit von Buprenorphin im Plasma ungefähr um das 3-Fache bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute Toxizität von Buprenorphin wurde bei Mäusen und Ratten nach oraler und parenteraler (intravenös, intraperitoneal) Gabe untersucht. Unerwünschte Wirkungen beruhten auf der bekannten pharmakologischen Aktivität von Buprenorphin.

Buprenorphin zeigte geringe Gewebe- und biochemische Toxizität an Beagle Hunden, die einen Monat lang subkutan dosiert wurden, sowie an Ratten und Paviane (intramuskulär über 6 Monate).

Teratologie- und Reproduktionstoxizitätsstudien an Ratten und Kaninchen durch intramuskuläre Verabreichung ließen die Schlussfolgerung zu, dass Buprenorphin nicht embryotoxisch oder teratogen ist und keinen bedeutenden Einfluss auf das Entwicklungspotential hat. An Ratten wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität oder auf die allgemeine Reproduktionsfähigkeit festgestellt. Studien zur chronischen Toxizität bei Ratten und Hunden des für Buprenorphin verwendeten Vehikels ergaben keine besondere Gefahr für den Menschen.

Untersuchungen an Ratten und Kaninchen haben Hinweise auf Fetotoxizität, einschließlich Postimplantationsverluste ergeben. Die orale Gabe hoher Dosen an das Muttertier während Trächtigkeit und Laktation führte bei Ratten außerdem zu leichten Entwicklungsverzögerungen einiger neurologischer Funktionen (Aufrichtungsreflex und Schreckreaktion) bei den Neugeborenen.

Bei Hunden kam es nach 52-wöchiger oraler Gabe von 75 mg/kg/Tag zu einer minimalen bis mäßig ausgeprägten Hyperplasie der Gallengänge und einer damit verbundenen peribiliären Fibrose.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Lactose-Monohydrat
- Mannitol (Ph. Eur.)
- Maisstärke
- Citronensäure
- Natriumcitrat
- Povidon K30
- Natriumstearyl fumarat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 mg und 8 mg: 2 Jahre

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Buprenorphin dura 2 mg Sublingualtabletten

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Buprenorphin dura 8 mg Sublingualtabletten

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC / Aluminium-Blisterpackungen.

Packungsgrößen: Packungen mit 7, 28, 49 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

Mylan Germany GmbH
 Lütticher Straße 5
 53842 Troisdorf

Mitvertrieb:
 Viatris Healthcare GmbH
 Lütticher Straße 5
 53842 Troisdorf

8. Zulassungsnummern

Buprenorphin dura 2 mg Sublingualtabletten
 73025.00.00

Buprenorphin dura 8 mg Sublingualtabletten
 73028.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
 23.03.2010
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 16.01.2019

10. Stand der Information

Juni 2022

11 Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt