

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Buprenorphin AbZ 2 mg Sublingualtabletten
Buprenorphin AbZ 8 mg Sublingualtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Buprenorphin AbZ 2 mg Sublingualtabletten
 Jede Sublingualtablette enthält 2 mg Buprenorphin (entsprechend Buprenorphinhydrochlorid).
 Sonstiger Bestandteil: Jede Sublingualtablette enthält 43,9 mg Lactose-Monohydrat und 0,19 mg Gelborange S (E110).

Buprenorphin AbZ 8 mg Sublingualtabletten
 Jede Sublingualtablette enthält 8 mg Buprenorphin (entsprechend Buprenorphinhydrochlorid).
 Sonstiger Bestandteil: Jede Sublingualtablette enthält 175,6 mg Lactose-Monohydrat und 0,76 mg Gelborange S (E110).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Sublingualtablette

Buprenorphin AbZ 2 mg Sublingualtabletten
 Hell-Orange, 5 × 8 mm ovale, beidseitig gewölbte Tablette ohne Filmüberzug und mit der Prägung „B“ auf einer Seite.

Buprenorphin AbZ 8 mg Sublingualtabletten
 Hell-Orange, 7,35 × 13,35 mm ovale, beidseitig gewölbte Tablette ohne Filmüberzug und mit der Prägung „B“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Substitutionstherapie bei Opiatabhängigkeit im Rahmen medizinischer, sozialer und psychologischer Maßnahmen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung muss unter der Aufsicht eines Arztes erfolgen, der Erfahrung in der Behandlung von Opiatabhängigkeit/Sucht hat.

Die Therapie mit *Buprenorphin AbZ Sublingualtabletten* ist für Erwachsene und Jugendliche über 15 Jahren bestimmt, die der Behandlung einer Opiatabhängigkeit zugestimmt haben.

Wenn die Behandlung mit *Buprenorphin AbZ Sublingualtabletten* begonnen wird, muss der Arzt die partiell agonistische Wirkung von Buprenorphin berücksichtigen, und dass es bei opiatabhängigen Patienten Entzugssymptome auslösen kann. Buprenorphin bindet an μ (mu)- und κ (kappa)-Opiatrezeptoren.

Buprenorphin AbZ Sublingualtabletten sind zur sublingualen Anwendung bestimmt. Der Arzt muss den Patienten darüber informieren, dass die sublinguale Anwendung die einzige wirksame und sichere Art der

Anwendung dieses Arzneimittels darstellt (siehe Abschnitt 4.4). Die Sublingualtablette wird bis zur Auflösung unter der Zunge gehalten.

Die Tablette darf nicht geschluckt, zerkleinert oder gekaut werden.

Erwachsene
 Untersuchungen zur Bestimmung der Leberfunktion und die Dokumentation des viralen Hepatitisstatus vor Beginn der Behandlung werden empfohlen. Patienten die positiv auf virale Hepatitis getestet wurden, gleichzeitig Arzneimittel einnehmen (siehe Abschnitt 4.5) und/oder eine Leberfunktionsstörung haben, tragen das Risiko einer beschleunigten Leberschädigung. Die regelmäßige Kontrolle der Leberfunktion wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Induktion
 Vor Behandlungsbeginn sollte der Typ der Opiatabhängigkeit (z. B. langsam- oder schnell wirksames Opiat), die Zeit seit der letzten Opiateinnahme und der Grad der Opiatabhängigkeit berücksichtigt werden. Um einen Entzug zu vermeiden, sollte die Einstellung mit Buprenorphin erfolgen, sobald objektive und klare Zeichen eines Entzugs sichtbar werden.

Therapiebeginn
 Die Anfangsdosis beträgt 0,8 bis 4 mg pro Tag als Einmaldosis. Eine zusätzliche Dosis von 2–4 mg kann abhängig von den individuellen Bedürfnissen der Patienten an Tag 1 gegeben werden.

Opiatabhängige Patienten ohne vorherigen Entzug
 Eine Dosis von *Buprenorphin AbZ Sublingualtabletten* wird bei den ersten Entzugserscheinungen, jedoch frühestens 6 Stunden nach der letzten Anwendung des Opiats (z. B. Heroin, schnell wirksame Opiate) sublingual angewendet.

Patienten unter Methadon
 Vor Beginn der Therapie mit *Buprenorphin AbZ Sublingualtabletten* sollte die Methadon-Dosis auf maximal 30 mg/Tag reduziert werden. Die erste Dosis *Buprenorphin AbZ Sublingualtabletten* sollte beim Auftreten von Entzugssymptomen erfolgen, jedoch frühestens 24 Stunden nachdem der Patient Methadon genommen hat. *Buprenorphin AbZ Sublingualtabletten* kann bei von Methadon abhängigen Patienten Entzugserscheinungen auslösen.

Dosisanpassung und Erhaltungsdosis
 Die Dosis von *Buprenorphin AbZ Sublingualtabletten* wird entsprechend der klinischen Wirkung beim einzelnen Patienten schrittweise erhöht. Die durchschnittliche Erhaltungsdosis sind 8 mg täglich. Eine Tagesdosis von 16 mg ist bei den meisten Patienten ausreichend. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Buprenorphin Tabletten wurde jedoch in klinischen Studien bis zu einer täglichen Dosis von 24 mg getestet.

Die Dosis wird entsprechend der Auswertungen des klinischen Status und des allgemeinen Verhaltens des Patienten angepasst.

Eine unzureichende Stabilisierung bei einer Dosis von 16 mg/Tag kann mit potentiell Missbrauch oder psychiatrischer Komorbidität verbunden sein. In diesen Fällen sollten

alternative Behandlungsmethoden in Betracht gezogen werden.

Insbesondere während der Einleitung der Therapie wird eine tägliche Ausgabe von Buprenorphin an den Patienten empfohlen. Nach der Stabilisierung kann vertrauenswürdigen Patienten ein Vorrat an *Buprenorphin AbZ Sublingualtabletten*, der für mehrere Behandlungstage ausreichend gegeben werden. Es wird empfohlen, dass die Abgabemenge an *Buprenorphin AbZ Sublingualtabletten* für maximal 7 Tage oder entsprechend lokalen Bestimmungen begrenzt ist.

Eine geringere tägliche Dosierung
 Nach Erreichen einer zufrieden stellenden Stabilisierung kann die Häufigkeit der Buprenorphindosierung herabgesetzt werden. Es besteht dann die Möglichkeit, nur noch jeden zweiten Tag das Doppelte der individuellen Dosis zu verabreichen. Zum Beispiel kann ein stabiler Patient, der täglich 8 mg eingenommen hat, 16 mg an einem Ersatztermin, ohne eine Dosierung an den anderen Tagen, bekommen. Die Dosis sollte jedoch nie 24 mg übersteigen. Bei einigen Patienten, kann die Dosis nach erfolgreicher Stabilisierung auf 3-mal wöchentlich (z. B. Montag, Mittwoch, Freitag) reduziert werden. Die Dosis am Montag und Mittwoch sollte der doppelten Dosis entsprechen und die am Freitag der dreifachen. An den dazwischen liegenden Tagen wird keine Dosis verabreicht.

Dennoch sollte die Tagesdosis nie 24 mg überschreiten. Für Patienten, die eine tägliche Dosis von > 8 mg/Tag erhalten könnte diese Behandlung unpassend sein.

Dosisreduktion und Beendigung der Therapie

Nach Erreichen einer zufrieden stellenden Stabilisierung kann die Dosis nach Zustimmung des Patienten allmählich auf eine niedrigere Erhaltungsdosis reduziert werden. Wenn es angemessen erscheint, kann die Behandlung beendet werden. Die zur Verfügung stehenden Sublingualtabletten in Dosisstärken von 2 mg und 8 mg ermöglichen eine schrittweise Reduzierung der Dosis. Nach Beendigung der Buprenorphin-Therapie sind die Patienten zu überwachen, da die Möglichkeit eines Rückfalls besteht.

Ältere Patienten

Für die Behandlung älterer Patienten liegen keine Daten vor.

Kinder und Jugendliche (unter 15 Jahren)
 Aufgrund fehlender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit sollte Buprenorphin nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren eingesetzt werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
 Die Wirkung einer Leberinsuffizienz auf die Pharmakokinetik von Buprenorphin ist unbekannt. Da die Substanz stark metabolisiert wird, ist davon auszugehen, dass die Plasmakonzentration bei Patienten mit moderater und schwerer Leberinsuffizienz erhöht sind. Da die Pharmakokinetik von Buprenorphin bei Patienten mit Leberinsuffizienz verändert sein kann, sollte mit einer geringeren Anfangsdosis begonnen, und die Dosis bei Patienten mit leichter oder moderater Leber-

insuffizienz vorsichtig titriert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Eine Modifikation der Buprenorphindosis ist bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung nicht erforderlich. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz (CLcr < 30 ml/min) (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- Schwere respiratorische Insuffizienz
- Schwere Leberinsuffizienz
- Akuter Alkoholismus oder Delirium tremens
- Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Buprenorphin AbZ Sublingualtabletten ist nur zur Behandlung von Opiatabhängigkeit bestimmt.

Es wird auch empfohlen, dass die Behandlung von einem Arzt verschrieben wird, der eine umfangreiche Leitung von Drogenabhängigen sicherstellt.

Aufgrund der fehlenden Daten bei Kindern und Jugendlichen (15–18 Jahre) sollte Buprenorphin in dieser Altersgruppe nur mit Vorsicht eingenommen werden.

Patienten sollten während der Wechselphase von Methadon zu Buprenorphin sorgfältig überwacht werden, da es zu Entzugssymptomen kommen kann.

Das Risiko eines Missbrauchs oder nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs (z.B. intravenöse Anwendung) ist vom Arzt zu berücksichtigen, insbesondere zu Beginn der Therapie.

Verbreitung

Der Begriff Verbreitung bezieht sich auf die Einführung von Buprenorphin in den illegalen Markt, entweder durch den Patienten oder durch Personen, die das Arzneimittel vom Patienten oder aus Apotheken stehlen. Diese Verbreitung kann zu neuen Abhängigen führen, die Buprenorphin als Primärdrugs anwenden. Dabei besteht das Risiko einer Überdosierung, Verbreitung von Virusinfektionen auf dem Blutweg, Atemdepression und Leberschäden. Mediziner sollten vor der Verschreibung von Buprenorphin das Risiko der Verbreitung in illegale Märkte berücksichtigen.

Das Risiko von schweren Nebenwirkungen wie Überdosierung oder Behandlungsabbruch ist erhöht, wenn der Patient zu wenig Buprenorphin erhält und beginnt die Entzugssymptome mit Opiaten, Alkohol oder anderen Sedativa und Hypnotika (insbesondere Benzodiazepine) selbst zu behandeln.

Buprenorphin ist ein partieller Agonist des μ -Opiatrezeptors und eine chronische Anwendung führt zur Abhängigkeit von diesem Opiat-Typ.

Beschleunigter Entzug/Vorzeitiges Absetzen

Bei Beginn der Behandlung mit Buprenorphin muss der Arzt das partiell agonistische Wirkungsprofil von Buprenorphin berücksichtigen. Buprenorphin kann bei opiatabhängigen Patienten Entzugssymptome hervorrufen, insbesondere wenn es weniger als 6 Stunden nach der letzten Anwendung von Heroin oder sonstigen kurz wirksamen Opiaten oder weniger als 24 Stunden nach der letzten Methadon-Dosis angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2).

Umgekehrt können Entzugssymptome auch mit einer suboptimalen Dosierung assoziiert sein.

Buprenorphin kann Benommenheit hervorrufen; diese kann verstärkt werden durch die gleichzeitige Anwendung von anderen zentral wirkenden Mitteln wie Alkohol, Tranquillizer, Sedativa und Hypnotika (siehe Abschnitt 4.5).

Tierstudien sowie klinische Untersuchungen haben gezeigt, dass Buprenorphin Abhängigkeit verursachen kann. Diese ist jedoch geringer als bei Morphin.

Abbruch der Behandlung kann zu einem Entzugssyndrom führen welches verzögert sein kann.

Buprenorphin kann zu orthostatischer Hypotonie führen.

Sportler sollten sich bewusst machen, dass die Einnahme dieses Arzneimittels zu einer positiven Doping-Kontrolle führen kann.

Buprenorphin ist ein Opiat, und es besteht die Möglichkeit, dass Schmerz als Teil der Krankheitssymptome verschleiert wird.

Arzneimittel, die das Enzym CYP3A4 hemmen, können zu einer erhöhten Konzentration an Buprenorphin führen. Eine Reduktion der Buprenorphindosis kann notwendig sein. Bei Patienten, die bereits mit CYP3A4-Hemmern behandelt werden, ist eine vorsichtige Buprenorphin Dosistitration angezeigt, da eine geringe Dosis bei diesen Patienten ausreichend sein kann (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Einnahme von Monoamin(o)oxidase-Hemmern (MAOI) kann die Wirksamkeit von Opiaten basierend auf der Erfahrung mit Morphin erhöhen.

Atemdepression

Es wurden Todesfälle infolge einer Atemdepression beschrieben, insbesondere bei kombinierter Anwendung von Buprenorphin mit Benzodiazepinen (siehe Abschnitt 4.5), oder wenn Buprenorphin nicht gemäß der Verordnung angewendet wurde.

Todesfälle wurden in Verbindung mit der gleichzeitigen Einnahme von Buprenorphin und anderen zentral hemmend wirkenden Arzneimitteln, wie Alkohol oder andere Opiate, berichtet.

Hepatitis und Lebererkrankungen

Fälle von akuten Leberschäden wurden bei opiatabhängigen Süchtigen sowohl in klinischen Studien dokumentiert als auch nach der Marktzulassung gemeldet. Das Spektrum der Auffälligkeiten reicht von vorübergehenden asymptomatischen Erhöhungen der Leberenzyme bis hin zu Fallberichten

von Leberversagen, Lebernekrose, hepatorenale Syndrome und hepatische Enzephalopathie. In vielen Fällen können vorher bestehende auffällige Abweichungen der Lebertransaminasen-, Infektionen mit Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Viren, der gleichzeitige Gebrauch anderer potentiell hepatotoxischer Substanzen und fortgesetzter Injektion von Drogen diese Auffälligkeiten verursachen oder begünstigen. Diese zugrunde liegenden Faktoren müssen vor der Verordnung von sublingual anzuwendendem Buprenorphin und während der Behandlung damit berücksichtigt werden. Bei Verdacht auf ein hepatisches Ereignis ist eine weitergehende biologische und ursächliche Untersuchung erforderlich. Abhängig von den Ergebnissen kann es notwendig sein, die Einnahme des Arzneimittels vorsichtig zu beenden um Entzugssymptome und/oder einem Rückfall in den illegalen Drogenkonsum zu verhindern. Wenn die Behandlung beendend wird, muss die Leberfunktion engmaschig überwacht werden.

Anwendung bei Kindern

Es liegen keine Daten zur Anwendung von **Buprenorphin AbZ Sublingualtabletten** bei Kindern unter 15 Jahren vor; **Buprenorphin AbZ Sublingualtabletten** sollte deshalb bei Kindern unter 15 Jahren nicht angewendet werden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Dieses Arzneimittel ist mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit:

- Asthma oder respiratorischer Insuffizienz (unter Behandlung mit Buprenorphin wurden Fälle von Atemdepression dokumentiert, siehe Abschnitt 4.3)
- Niereninsuffizienz (30 % der gegebenen Dosis werden renal ausgeschieden, daher kann die renale Elimination verlängert sein)
- Leberinsuffizienz (der Metabolismus von Buprenorphin in der Leber kann verändert sein, siehe Abschnitt 4.3)
- Kopfverletzungen
- Erhöhter intrakranieller Druck
- Hypotonie
- Prostatahyperplasie
- Harnröhrenstenose

Sonstiger Bestandteil:

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten **Buprenorphin AbZ Sublingualtabletten** nicht einnehmen.

Buprenorphin-AbZ 2 mg und 8 mg Sublingualtabletten enthalten zusätzlich den Azo-Farbstoff Gelborange S (E110), der allergische Reaktionen hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Buprenorphin sollte nicht zusammen mit alkoholischen Getränken oder alkoholhaltigen Arzneimitteln eingenommen werden.

Alkohol verstärkt die sedative Wirkung von Buprenorphin (siehe Abschnitt 4.7).

Wirkung anderer Arzneimittel auf Buprenorphin

Buprenorphin wird durch CYP3A4 metabolisiert. In einer Studie zur Wechselwirkung

von Buprenorphin mit Ketoconazol (einem starken CYP3A4-Hemmer) wurden erhöhte C_{max} - und AUC-Werte für Buprenorphin (ungefähr 70 % bzw. 50 %) und zu einem geringeren Grad für Norbuprenorphin gemessen. Bei kombinierter Anwendung mit starken CYP3A4-Hemmern (z.B. antimykotisch wirksame Azolderivate, wie Ketoconazol oder Itrakonazol, Erythromycin, Gestoden, Troleandomycin, HIV-Protease-Hemmer wie Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir und Saquinavir) kann es zu deutlich erhöhten Plasmakonzentrationen von Buprenorphin und Norbuprenorphin kommen. Diese Kombination sollte daher vermieden oder engmaschig kontrolliert werden, da eine Dosisreduktion erforderlich sein kann.

Die Wechselwirkung von Buprenorphin mit CYP3A4-Induktoren wurde nicht untersucht. Daher wird empfohlen, Patienten, die **Buprenorphin AbZ Sublingualtabletten** erhalten, engmaschig zu überwachen, wenn gleichzeitig eine Behandlung mit Enzyminduktoren wie Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin erfolgt.

Wirkung von Buprenorphin auf andere Arzneimittel

In-vitro-Untersuchungen zeigten, dass Buprenorphin die Enzyme CYP2D6 und CYP3A4 hemmt. Bei therapeutischen *In-vivo*-Konzentrationen von Buprenorphin ist eine Hemmung unwahrscheinlich, sie kann aber nicht ausgeschlossen werden. Wenn Buprenorphin in Kombination mit Substraten von CYP2D6 oder CYP3A4 gegeben wird, können die Plasmaspiegel dieser Arzneimittel ansteigen, und es können dosisabhängige Nebenwirkungen auftreten. Buprenorphin übt *in vitro* keine Hemmwirkung auf das Enzym CYP2C19 aus. Die Wirkung auf andere Enzyme, die Arzneimittel metabolisieren, wurde nicht untersucht.

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von **Buprenorphin AbZ Sublingualtabletten** zusammen mit:

- Benzodiazepinen: Diese Kombination kann aufgrund einer zentral ausgelösten Atemdepression zum Tod führen; die Dosierungen sind deshalb individuell einzustellen, und der Patient ist engmaschig zu überwachen. Es ist auch das Drogen-Missbrauchsrisiko zu berücksichtigen (siehe 4.4).
- andere zentral dämpfende Arzneimittel: andere Opiatderivate (z.B. Analgetika und Antitussiva (wie Methadon, Dextropropoxyphen, Codein, Dextromethorphan und Noscapin); bestimmte Antidepressiva, sedative H_1 -Rezeptorantagonisten, Barbiturate, Anxiolytika außer Benzodiazepinen, Neuroleptika, Clonidin und verwandte Substanzen. Die Kombination mit diesen Arzneimitteln verstärkt die dämpfende Wirkung auf das zentrale Nervensystem und kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen.
- Monoamin(o)oxidase-Hemmer (MAO-Hemmer): Ausgehend von der Erfahrung mit Morphin ist eine Wirkungssteigerung von Opiaten möglich.

Bisher wurde keine erkennbare Wechselwirkung mit Kokain beschrieben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für eine Verwendung von Buprenorphin bei Schwangeren vor. Entzugssymptome und Atemwegsdepression wurden bei Neugeborenen beobachtet, deren Mütter im letzten Abschnitt der Schwangerschaft mit Buprenorphin behandelt wurden. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Buprenorphin sollte nur dann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn der Nutzen die möglichen Risiken überwiegt. Sollte eine Verabreichung von Buprenorphin zum Ende der Schwangerschaft hin notwendig sein, muss das Neugeborene engmaschig überwacht werden.

Stillzeit

Buprenorphin und seine Metaboliten gehen in die Muttermilch über. Bei Ratten wurde festgestellt, dass Buprenorphin die Milchbildung hemmt. Daher sollte während der Behandlung mit Buprenorphin nicht gestillt werden.

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

Buprenorphin kann zu Benommenheit, Schwindel oder eingeschränktem Denkvermögen führen, besonders wenn es zusammen mit Alkohol oder anderen zentral hemmenden wirkenden Substanzen angewendet wird. Entsprechend ist bei Durchführung der oben genannten Aktivitäten Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

4.8 Nebenwirkungen

Das Auftreten von Nebenwirkungen ist abhängig von der Toleranzschwelle des Patienten, die bei arzneimittelabhängigen Patienten höher liegt als in der Allgemeinbevölkerung.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); Sehr selten ($< 1/10.000$), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe unten stehenden Tabelle

Bei Patienten mit einer ausgeprägten Drogenabhängigkeit kann die initiale Anwendung von Buprenorphin eine antagonistische Wirkung ähnlich der von Naloxon haben.

In Fällen eines intravenösen Missbrauchs wurden lokale Reaktionen, in manchen Fällen septische Reaktionen, und eine möglicherweise schwere akute Hepatitis beschrieben (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurde von Entzugsserscheinungen bei Neugeborenen berichtet, deren Mütter während der Schwangerschaft Buprenorphin erhalten haben. Diese Erscheinungen können milder und langwieriger sein als diejenigen von schnell-wirksamen μ -Opiat-Vollagonisten. Die Art des Entzugssyndroms kann in Abhängigkeit von der Historie des Drogenkonsums der Mutter variieren (siehe Abschnitt 4.6).

Es liegen auch Berichte über spontane Fehlgeburten unter Buprenorphin vor. Ein kausaler Zusammenhang lässt sich nicht herstellen, da diese Fälle üblicherweise mit der Anwendung anderer Arzneimittel oder mit Risikofaktoren für eine spontane Fehlgeburt verbunden waren.

4.9 Überdosierung

Bei einer versehentlichen Überdosierung müssen allgemeine unterstützende Maßnahmen, einschließlich einer engmaschigen Untersuchung des respiratorischen und kardialen Zustands des Patienten eingeleitet werden. Das Hauptsymptom, bei dem eine Intervention erforderlich wird, ist eine Atem-

Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten:	anaphylaktischer Schock, angio-neurotisches Ödem (Quincke-Ödem), Bronchospasmus
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig:	Angstgefühl, Nervosität
	Gelegentlich:	Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig:	Schlaflosigkeit
	Häufig:	Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerzen, Ohnmacht
Augenerkrankungen	Häufig:	Tränenfluss
Herzkrankungen	Häufig:	EKG-Veränderungen (QT-Verlängerung)
Gefäßerkrankungen	Häufig:	Ohnmacht, orthostatischer Blutdruckabfall
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig:	Nasenfluss
	Gelegentlich:	Atemdepression
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig:	Verstopfung, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich:	Lebernekrose, Hepatitis*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig:	Schwitzen
Allgemeine Erkrankungen	Sehr häufig:	Asthenie, Entzugssyndrom
	Häufig:	Rückenschmerzen, Frösteln

depression, die zu einem Atemstillstand und zum Tod führen kann. Bei Erbrechen ist darauf zu achten, dass es nicht zu einer Aspiration des Erbrochenen kommt.

Behandlung

Eine symptomatische Behandlung der Atemdepression und intensivmedizinische Standardmaßnahmen sind einzuleiten. Offene Atemwege und ggf. eine unterstützende oder kontrollierte Beatmung müssen sichergestellt werden.

Der Patient sollte in eine Einrichtung gebracht werden, die mit einer kompletten Ausstattung zur Wiederbelebung ausgerüstet ist.

Die Anwendung eines Opiat-Antagonisten (z.B. Naloxon) wird empfohlen, trotz des möglicherweise mäßigen Effekts zur Behebung der Atemdepression durch Buprenorphin verglichen mit seiner Wirkung auf den Opiatagonisten.

Die lange Wirkdauer von Buprenorphin muss bei der Festlegung der Dauer der Behandlung und medizinischen Überwachung zur Beseitigung der Überdosierung berücksichtigt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Buprenorphin ist ein partieller Opiat-Agonist/Antagonist, der eine Verbindung mit den μ - und κ -Rezeptoren des Gehirns eingeht. Die Wirksamkeit in der Opiat-Erhaltungstherapie beruht auf der langsam reversiblen Bindung an die μ -Rezeptoren, die über einen längeren Zeitraum das Bedürfnis des abhängigen Patienten nach Drogen reduzieren kann.

In klinischen, pharmakologischen Studien mit opiatabhängigen Patienten zeigte Buprenorphin einen Ceiling-Effekt.

Aufgrund der partiell agonistischen/antagonistischen Wirkung hat Buprenorphin einen breiten therapeutischen Index, wodurch der dämpfende Effekt insbesondere auf die Herz- und Atemfunktion begrenzt ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung unterliegt Buprenorphin einem ausgeprägten First-pass-Metabolismus, wobei es zu einer N-Dealkylierung und einer Glukuronidierung im Dünndarm und der Leber kommt. Eine orale Anwendung ist für dieses Arzneimittel daher ungeeignet.

Die Spitzenkonzentration im Plasma wird 90 Minuten nach der sublingualen Anwendung erreicht. Das Verhältnis von Dosis zu Konzentration ist linear über den Bereich von 2 bis 16 mg.

Verteilung

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

Metabolisierung

Buprenorphin wird durch 14-N-Dealkylierung und Glukuronidierung des Stammmoleküls sowie des dealkylierten Metaboliten verstoffwechselt. Klinische Daten belegen, dass CYP3A4 für die N-Dealkylierung von Buprenorphin verantwortlich ist. N-Dealkylbuprenorphin ist ein μ -Agonist mit schwacher intrinsischer Aktivität.

Elimination

Die Elimination von Buprenorphin verläuft bi- oder tri-exponentiell mit einer langen terminalen Eliminationsphase von 32 Stunden.

Dies beruht zum Teil auf der Rückresorption von Buprenorphin nach intestinaler Hydrolyse des konjugierten Derivats und zum Teil auf dem ausgeprägten lipophilen Charakter des Moleküls.

Buprenorphin wird nach biliärer Exkretion der glukuronidierten Metaboliten hauptsächlich über die Fäzes ausgeschieden (zu 70 %). Der Rest (30 %) wird über den Urin ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten: Es liegen keine pharmakokinetischen Daten für ältere Patienten vor.

Nierenfunktionsstörung:

Die renale Elimination spielt eine relativ kleine Rolle (~ 30 %) in der gesamten Clearance von Buprenorphin. Es sind keine Modifikationen der Dosierung aufgrund der Nierenfunktion erforderlich. Bei einer schweren Nierenfunktionsstörung ist jedoch Vorsicht bei der Dosierung angezeigt.

Leberfunktionsstörung:

Die hepatische Elimination spielt eine relativ große Rolle (~ 70 %) in der gesamten Clearance von Buprenorphin, und die Wirkdauer von Buprenorphin kann bei Patienten mit eingeschränkter hepatischer Clearance verlängert sein.

Bei Patienten mit milder bis moderater Leberfunktionsstörung sollte mit einer niedrigeren Buprenorphindosierung begonnen werden, und die Dosis vorsichtig titriert werden. Buprenorphin darf nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Buprenorphin wirkte in Tierstudien nicht teratogen. Intramuskuläre Dosen von 0,05 mg/kg/Tag und höher verursachten einvermindertes intrauterines Wachstum bei Ratten. Hohe Dosen (1 mg/kg/Tag und höher) resultierten in einer erhöhten perinatalen Sterblichkeit.

In einer Studie zur peri- und postnatalen Toxizität bei Ratten, führte die Verabreichung hoher Dosen von Buprenorphin (80 mg/kg/Tag) zu einem erschwerten Geburtsvorgang (möglicherweise infolge einer sedativen Wirkung von Buprenorphin), einer erhöhten Sterblichkeitsrate bei den Neu-

geborenen und einer leichten Verzögerung in der Entwicklung einiger neurologischer Funktionen (Aufrichtungs- und Schreckreflex) bei neugeborenen Ratten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Natriumcitrat (Ph. Eur.)
Povidon K30
Citronensäure
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Lactose-Monohydrat
Gelborange S (E 110)
Crospovidon (Typ A)
Mannitol (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kindersichere Blisterpackungen (A/I Al)

Packungsgröße: 7 und 28 Sublingualtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung < und sonstige Hinweise zur Handhabung >

Nicht mehr benötigte Arzneimittel dürfen nicht über das Abwasser oder das örtliche Abwassersystem entsorgt werden. Patienten sollten aufgefordert werden, sie an eine Apotheke zurückzugeben, oder sich bei ihrem Apotheker zu erkundigen, wie diese entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen sind. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

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

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGNUMMERN

Buprenorphin AbZ 2 mg Sublingualtabletten
82795.00.00

*Buprenorphin AbZ 8 mg Sublingual-
tabletten*
82796.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. August 2011

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt