

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Subutex 0,4 mg Sublingualtabletten
Subutex 2 mg Sublingualtabletten
Subutex 8 mg Sublingualtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Subutex 0,4 mg Sublingualtabletten

Jede Tablette enthält Buprenorphinhydrochlorid entsprechend 0,4 mg Buprenorphin (Base).

Subutex 2 mg Sublingualtabletten

Jede Tablette enthält Buprenorphinhydrochlorid entsprechend 2 mg Buprenorphin (Base).

Subutex 8 mg Sublingualtabletten

Jede Tablette enthält Buprenorphinhydrochlorid entsprechend 8 mg Buprenorphin (Base).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Sublingualtabletten

Subutex 0,4 mg Sublingualtabletten

Weiß bis cremefarbene, ovale, flache Tabletten mit abgeschrägter Kante und der Beschriftung „04“ auf einer Seite.

Subutex 2 mg Sublingualtabletten

Weiß bis cremefarbene, ovale, flache Tabletten mit abgeschrägter Kante und der Beschriftung „B2“ auf einer Seite.

Subutex 8 mg Sublingualtabletten

Weiß bis cremefarbene, ovale, flache Tabletten mit abgeschrägter Kante und der Beschriftung „B8“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Substitutionstherapie von Opioidabhängigkeit im Rahmen umfassend therapeutisch überwachter medizinischer, sozialer und psychologischer Maßnahmen.

Die Behandlung ist für die Anwendung bei Erwachsenen und Jugendlichen über 15 Jahren bestimmt, die einer Suchtbehandlung zugestimmt haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie muss unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Opiatabhängigkeit/-sucht erfahrenen Arztes durchgeführt werden.

Es wird empfohlen, die Buprenorphin-Therapie als Teil eines umfassenden Programms zur Behandlung der Opioidabhängigkeit zu verschreiben. Das Behandlungsergebnis hängt dabei sowohl

von der verschriebenen Dosierung als auch von den medizinischen, sozialen und erzieherischen Maßnahmen ab, die im Rahmen der Überwachung des Patienten durchgeführt werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor Einleitung der Therapie

Vor der Einleitung der Therapie sollen 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 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 Buprenorphin-Dosis bei den ersten Anzeichen von Entzug, frühestens jedoch 6 Stunden nach der letzten Opioidanwendung gegeben werden.

Bei Patienten unter Methadon muss die Methadon-Dosis vor Beginn der Buprenorphin-Therapie auf maximal 30 mg/Tag reduziert werden. Bei Einleitung einer Buprenorphin-Therapie ist die lange Halbwertszeit von Methadon zu berücksichtigen. Die erste Buprenorphin-Dosis darf erst beim Auftreten von Entzugsserscheinungen, frühestens jedoch 24 Stunden nachdem der Patient zuletzt Methadon eingenommen hat, angewendet werden. Buprenorphin kann bei methadonabhängigen das Auftreten von Entzugssymptomen beschleunigen.

Dosierung

Einleitungstherapie (Induktion)

Die empfohlene Anfangsdosis bei Erwachsenen und Jugendlichen über 15 Jahren beträgt 2 bis 4 mg. Um übermäßige Entzugssymptome und einen anschließenden Opioidkonsum zu minimieren, sowie um den Patienten in der Behandlung zu halten, kann diese Dosis am ersten Tag bis zu einer Gesamtdosis von 12 mg wiederholt werden. In einigen Fällen kann die Dosis am ersten Tag je nach Ansprechen des Patienten erhöht werden, ohne jedoch 24 mg Buprenorphin zu überschreiten. Während der Einleitung der Behandlung wird eine tägliche Überwachung der Dosierung empfohlen, um die richtige sublinguale Platzierung der Tablette sicherzustellen und um das Ansprechen des Patienten auf die Behandlung als Richtwert für eine effektive Dosistitration gemäß der klinischen Wirkung zu beobachten.

Dosisanpassung und Erhaltungstherapie

Nach Einleitung der Behandlung am ersten Tag muss der Patient schnell auf einer individuell festgelegten angemessenen Erhaltungsdosis stabilisiert werden. Die Titration von Buprenorphin ermöglicht es, eine Dosis zu erreichen, die den Patienten stabilisiert und in der Behandlung hält. Sie erfolgt auf Grundlage einer wiederholten Beurteilung des klinischen und psychologischen Status des Patienten wie z. B. Opioidkonsum und Suchtdruck, andere damit verbundene Suchterkrankungen, Angst- und Depressionssymptome aufgrund des Konsums oder psychiatrische Komorbiditäten. In der Regel ist eine tägliche Erhaltungsdosis von 8–24 mg angemessen. In einigen Fällen kann die Dosis, abhängig vom Ansprechen des Patienten, erhöht werden, ohne jedoch 32 mg Buprenorphin pro Tag zu überschreiten.

Während der Erhaltungstherapie ist es wichtig, die Dosis regelmäßig auf Grundlage des oben beschriebenen klinischen und psychologischen Zustands des Patienten neu zu bewerten (zu erhöhen oder zu verringern).

Buprenorphin ist Teil eines integrierten Behandlungsplans, der zusammen mit dem Patienten (gemeinsame Entscheidung) festgelegt wird, bei Bedarf unter Einbeziehung von Fachkollegen, Familienmitgliedern und Verwandten und mit einer Kombination aus Medikamenten, Schadensminderung und individuell festgelegter psychosozialer Unterstützung wie motivationale Interventionen, Psychoedukation, spezifische Psychotherapien, Verbesserung der Lebensbedingungen, medikamentöse Behandlung psychiatrischer Begleiterkrankungen usw.

Dieser patientenzentrierte Ansatz soll eine Remission (Einstellen des problematischen Substanzkonsums) und Genesung, die auf die Entwicklung neuer Lebensgewohnheiten und Verhaltensstrategien abzielt, sowie die Verringerung von Vulnerabilitäten ermöglichen, was zur

Verbesserung der funktionalen Autonomie der Patienten für ihre Lebensprojekte und ihrer Lebensqualität beiträgt und Rückfälle verhindert.

Die tägliche Ausgabe von Buprenorphin wird insbesondere während der Einleitung der Behandlung empfohlen. Nach der Stabilisierung kann dem Patienten dann eine für mehrere Behandlungstage ausreichende Menge des Arzneimittels mitgegeben werden.

Dosierung in größeren als täglichen Abständen

Nach Erreichen einer zufriedenstellenden Stabilisierung kann die Dosierungshäufigkeit auf eine Dosierung jeden zweiten Tag mit dem Zweifachen der individuell eingestellten Tagesdosis reduziert werden. Beispielsweise kann ein Patient, der stabil auf eine Tagesdosis von 8 mg Buprenorphin eingestellt ist, jeden zweiten Tag 16 mg Buprenorphin erhalten, wobei an den dazwischen liegenden Tagen keine Dosis verabreicht wird. Bei einigen Patienten ist nach erfolgreicher Stabilisierung eine Reduzierung auf eine dreimal wöchentliche Dosierung möglich (z. B. am Montag, Mittwoch und Freitag). Die Dosis am Montag und Mittwoch muss dem Zweifachen der individuell eingestellten Tagesdosis und die Dosis am Freitag der dreifachen individuellen Tagesdosis entsprechen, wobei an den dazwischenliegenden Tagen keine Dosisgabe erfolgt. Dabei darf die Dosis an keinem Tag 32 mg Buprenorphin überschreiten. Für Patienten, die eine titrierte Tagesdosis von mehr als 8 mg Buprenorphin benötigen, wird dieses Dosierschema möglicherweise nicht ausreichend sein.

Behandlungsziele, Dosisreduktion und Absetzen der Behandlung (Ausschleichen)

Vor Beginn der Behandlung mit Buprenorphin muss eine Behandlungsstrategie, einschließlich der Behandlungsdauer und der Behandlungsziele gemeinsam mit dem Patienten vereinbart werden.

Die Opioidabhängigkeit ist eine chronische Erkrankung, die häufig mit psychiatrischen Komorbiditäten (d. h. Doppeldiagnosen) und anderen Vulnerabilitäten einhergeht, die zu einem erhöhten Rückfallrisiko beitragen. Die Behandlung muss so lange wie nötig (mehrere Monate bis mehrere Jahre) durchgeführt werden, um eine Remission und den Genesungsprozess zu ermöglichen. Die Dauer der Erhaltungstherapie muss individuell festgelegt werden, bevor eine gemeinsame Entscheidung über das Ausschleichen und Absetzen von Buprenorphin getroffen wird. Während der Behandlung sollte ein häufiger Kontakt zwischen Arzt und Patient stattfinden, um die Notwendigkeit einer fortgesetzten Behandlung zu beurteilen, die Beendigung der Behandlung in Erwägung zu ziehen und die Dosis bei Bedarf anzupassen. Wenn ein Patient die Therapie mit Buprenorphin nicht länger benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten von Entzugssymptomen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4). Das Ausschleichen sollte sehr langsam, mindestens über mehrere Monate hinweg erfolgen, mit regelmäßigen erneuten Beurteilungen, wie oben erwähnt, um sicherzustellen, dass der Patient stabil bleibt und ein Rückfall und/oder eine Suchtverlagerung verhindert wird.

Wenn die klinische Beurteilung und der Wille des Patienten dazu führen, dass ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen wird, muss dies mit Vorsicht erfolgen. Die Entscheidung, die Therapie mit Buprenorphin nach einer Erhaltungsphase oder einer kurzen Stabilisierungsphase abzubrechen, muss im Rahmen eines umfassenden Behandlungsplans getroffen werden. Um Entzugssymptome und einen möglichen Rückfall in den illegalen Drogenkonsum zu vermeiden, kann die Buprenorphin-Dosis in günstigen Fällen schrittweise reduziert werden, bis die Behandlung abgesetzt werden kann. Nach einer zufriedenstellenden Stabilisierungsphase kann die Buprenorphin-Dosis mit Zustimmung des Patienten schrittweise reduziert werden; in einigen günstigen Fällen kann die Behandlung abgebrochen werden. Die Verfügbarkeit verschiedener Stärken von Sublingualtabletten ermöglicht eine Abwärtstitrierung der Dosis. Nach Beendigung der Buprenorphin-Therapie sind die Patienten zu überwachen, da die Möglichkeit eines Rückfalls besteht.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Buprenorphin bei älteren Patienten über 65 Jahren liegen keine Daten vor. Eine Dosierungsempfehlung kann nicht gegeben werden.

Leberfunktionsstörung

Vor Einleitung der Therapie wird empfohlen die Leberfunktionswerte und den Virushepatitis-Status zu bestimmen.

Die Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Buprenorphin wurden in

einer Post-Marketing-Studie untersucht. Buprenorphin wird weitgehend in der Leber metabolisiert, bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurden erhöhte Plasmaspiegel von Buprenorphin festgestellt. Bei Patienten mit einer leichten Leberfunktionsstörung ist die systemische Exposition geringfügig erhöht; eine Dosisanpassung wird daher als nicht erforderlich erachtet. Nach Verabreichung einer Einzeldosis von 2 mg ist die systemische Gesamtexposition bei Patienten mit mittelschwerer (1,6-fach) bzw. schwerer (2,8-fach) Leberfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Personen signifikant erhöht. Die Patienten müssen auf Anzeichen und Symptome einer durch erhöhte Buprenorphinkonzentration verursachte Toxizität oder Überdosierung überwacht werden. Subutex Sublingualtabletten müssen bei Patienten mit einer mittelschweren Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden. Eine niedrigere Anfangs- und Erhaltungsdosis müssen in Betracht gezogen werden. Angesichts der deutlich erhöhten Exposition bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung und der potenziell stärkeren Anreicherung nach wiederholter Verabreichung, darf Subutex bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 und 5.2).

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

Nierenfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Buprenorphin bei Kindern unter 15 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Aufgrund fehlender Daten bei Jugendlichen (im Alter von 15 bis 17 Jahren) müssen Patienten dieser Altersgruppe während der Behandlung engmaschiger überwacht werden.

Art der Anwendung

Die Anwendung erfolgt sublingual.

Der Arzt muss den Patienten darauf hinweisen, dass die sublinguale Anwendung die einzige wirksame und sichere Art der Anwendung für dieses Arzneimittels darstellt. Die Tablette muss bis zur vollständigen Auflösung, die üblicherweise innerhalb von 5 bis 10 Minuten erfolgt, unter der Zunge gehalten werden. Die Patienten dürfen nicht schlucken und keine Speisen oder Getränke zu sich nehmen, bis sich die Tablette vollständig aufgelöst hat.

Eine Dosis besteht aus mehreren Subutex-Tabletten unterschiedlicher Stärke, die alle gleichzeitig oder in zwei getrennten Portionen unter die Zunge gelegt werden können; die zweite Portion wird direkt nach der Auflösung der ersten Portion unter die Zunge gelegt. Spezifische Dosierungsanweisungen für die Induktions-, Stabilisierungs- und Erhaltungstherapie finden Sie in den obigen Abschnitten mit den Titeln „Einleitungstherapie (Induktion)“ und „Dosisanpassung und Erhaltungstherapie“.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Buprenorphin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Kinder unter 15 Jahren
- Schwere respiratorische Insuffizienz
- Schwere Leberinsuffizienz
- Akuter Alkoholismus oder *Delirium tremens*
- Kombination mit Naltrexon, Nalmefen (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dieses Arzneimittel wird nur zur Behandlung von Opioidabhängigkeit empfohlen.

Anwendung bei Jugendlichen: Aufgrund fehlender Daten zur Anwendung bei Jugendlichen (im Alter von 15 bis 17 Jahren) müssen Patienten dieser Altersgruppe während der Behandlung engmaschiger überwacht werden.

Außerdem sollte die Behandlung von einem Arzt verschrieben werden, der eine umfassende Therapie opioidabhängiger Patienten gewährleistet.

Nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch, Missbrauch und illegale Weitergabe

Buprenorphin kann, wie andere legale oder illegale Opioide auch, missbräuchlich oder nicht bestimmungsgemäß angewandt werden. Risiken einer missbräuchlichen oder nicht bestimmungsgemäßen Anwendung sind z. B. Überdosierung, Verbreitung von hämatogen übertragenen viralen oder lokalen und systemischen Infektionen, Atemdepression und Leberschädigung. Eine missbräuchliche Verwendung von Buprenorphin durch Personen, denen das Arzneimittel nicht verordnet wurde, beinhaltet außerdem das Risiko neuer Drogenabhängiger, die Buprenorphin als Hauptdroge missbrauchen, wenn das Arzneimittel direkt vom betreffenden Patienten zum illegalen Gebrauch in Umlauf gebracht oder wenn es nicht genügend gegen Diebstahl gesichert wird.

Bei intravenösem, nicht bestimmungsgemäßigem Gebrauch des Arzneimittels wurden lokale Reaktionen, manchmal septische (Abszess, Zellulitis) und potenziell schwerwiegende akute Hepatitis und andere akute Infektionen wie Lungenentzündung und Endokarditis berichtet.

Eine suboptimale Behandlung mit Buprenorphin kann einen Arzneimittelmisbrauch durch den Patienten zur Folge haben, was zu Überdosierung oder Behandlungsabbruch führen kann. Ein Patient, der eine zu niedrige Dosis Buprenorphin erhält, könnte auf unkontrollierte Entzugssymptome und Suchtdruck weiterhin mit der Selbstbehandlung mit Opioiden, Alkohol oder sonstigen Sedativa/Hypnotika, wie Benzodiazepinen, reagieren.

Um das Risiko eines nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs, Missbrauchs und der Weitergabe zu minimieren, sollten die Ärzte bei der Verordnung und Ausgabe von Buprenorphin geeignete Vorsichtsmaßnahmen ergreifen. Daher sind zu Beginn der Behandlung die Verschreibung mehrere Dosen zu vermeiden und dem Bedarf des Patienten angemessene Nachbeobachtungstermine mit klinischer Überwachung durchzuführen.

Schlafbezogene Atmungsstörungen

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

Atemdepression

Es wurden einige Todesfälle infolge von Atemdepression beschrieben, insbesondere bei kombinierter Anwendung von Buprenorphin mit Benzodiazepinen (siehe Abschnitt 4.5) oder wenn Buprenorphin nicht gemäß der Fachinformation angewandt wurde. Todesfälle wurden auch in Zusammenhang mit der gleichzeitigen Anwendung von Buprenorphin und anderen Depressiva, 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 muss 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.

Patienten mit den oben genannten physischen und/oder pharmakologischen Risikofaktoren müssen überwacht werden, und eine Dosisreduktion kann in Betracht gezogen 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.

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 und 4.7).

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 Behandlungsoptionen gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Buprenorphin zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis des sedierenden Arzneimittels verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein. Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

ZNS-Depression

Buprenorphin kann Benommenheit hervorrufen, insbesondere wenn es zusammen mit Alkohol oder zentral dämpfenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen, Tranquilizern, Sedativa oder Hypnotika eingenommen wird (siehe Abschnitt 4.5). Während der Behandlung mit SUBUTEX Sublingualtabletten dürfen keine alkoholischen Getränke oder alkoholhaltigen Arzneimittel eingenommen werden. Die gleichzeitige Anwendung von zentral dämpfenden Arzneimitteln, anderen Opioidderivaten (Analgetika und Antitussiva), bestimmten Antidepressiva, sedativen H₁-Rezeptorantagonisten, Barbituraten, Anxiolytika, Neuroleptika, Clonidin und verwandten Substanzen erfordert ärztliche Überwachung.

Serotoninsyndrom

Die gleichzeitige Anwendung von Subutex 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.

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Untersuchungen an Tieren und klinische Erfahrung haben gezeigt, dass Buprenorphin, ein partieller

Antagonist, der an den μ - Opioidrezeptor bindet, bei chronischer Verabreichung eine Abhängigkeit hervorrufen kann, jedoch in geringerem Maße als ein voller Antagonist (z. B. Morphin).

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Buprenorphin können sich eine Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit und eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln. Durch Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Buprenorphin kann es zu einer Überdosierung und/oder zum Tod kommen. Das Risiko, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln, ist bei Patienten mit Substanzgebrauchsstörung (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären Vorgeschichte (Eltern oder Geschwister), bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen in der persönlichen Vorgeschichte (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) erhöht.

Vor Beginn der Behandlung mit Buprenorphin und während der Behandlung müssen 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.

Ein abruptes Absetzen der Behandlung kann zu einem Entzugssyndrom führen, dessen Beginn verzögert eintreten kann.

Hepatitis und hepatische Ereignisse

Im Zusammenhang mit Falschanwendung, insbesondere durch intravenöse Verabreichung, wurden schwerwiegende Fälle von akuter Leberschädigung gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Leberschädigungen wurden vorwiegend bei hohen Dosen beobachtet. Sie könnten auf eine mitochondriale Toxizität zurückzuführen sein. In vielen Fällen könnten vorbestehende mitochondriale Störungen (genetische Erkrankungen, Abweichungen der Leberenzymwerte, Infektionen mit dem Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Virus, Alkoholmissbrauch, Anorexie, gleichzeitige Anwendung von anderen potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln) und ein fortbestehender intravenöser Drogenkonsum ursächlich sein oder dazu beitragen. Bei Patienten mit positivem Virushepatitis-Befund, bei Patienten, die bestimmte Begleitmedikationen erhalten (siehe Abschnitt 4.5), und/oder bei Patienten, bei denen eine Leberfunktionsstörung vorliegt, besteht ein höheres Risiko für eine Leberschädigung. Diese zugrundeliegenden Faktoren sind vor der Verschreibung von Buprenorphin und während der Behandlung zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.2).

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 ein Entzugssyndrom und einen erneuten illegalen Drogenabusus zu verhindern. Bei Fortführung der Therapie ist die Leberfunktion engmaschig zu überwachen.

Leberfunktionsstörung

Der Einfluss einer beeinträchtigten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Buprenorphin wurde in einer Anwendungsbeobachtung untersucht. Da Buprenorphin weitgehend metabolisiert wird, wurden bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung erhöhte Plasmaspiegel von Buprenorphin festgestellt. Die Patienten müssen auf Anzeichen und Symptome einer durch erhöhte Buprenorphinkonzentration verursachte Toxizität oder Überdosierung überwacht werden. Subutex Sublingualtabletten müssen bei Patienten mit mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden. Buprenorphin ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 5.2).

Beschleunigt einsetzendes Opioidentzugssyndrom

Zu Beginn der Behandlung mit Buprenorphin muss sich der Arzt über das partiell agonistische Wirkungsprofil von Buprenorphin im Klaren sein, sowie darüber, dass es bei opioidabhängigen Patienten zum beschleunigten Eintreten von Entzugssymptomen führen kann, insbesondere wenn es dem Patienten weniger als 6 Stunden nach der letzten Anwendung von Heroin oder eines anderen kurzwirksamen Opioids oder weniger als 24 Stunden nach der letzten Methadon-Dosis (entsprechend der langen Halbwertszeit von Methadon) verabreicht wird. Patienten müssen in der Umstellungsphase von Methadon auf Buprenorphin genau beobachtet werden, da von Entzugssymptomen berichtet

wurde. Zur Verhinderung eines beschleunigten Entzugs muss die Induktion mit Buprenorphin erfolgen, wenn objektive Anzeichen eines leichten Entzugs erkennbar sind (siehe Abschnitt 4.2). Entzugssymptome können auch mit einer suboptimalen Dosierung zusammenhängen.

Allergische Reaktionen

Sowohl in klinischen Prüfungen als auch nach der Markteinführung wurden Fälle von akuter und chronischer Überempfindlichkeit gegenüber Buprenorphin berichtet. Zu den häufigsten Anzeichen und Symptomen zählen Ausschläge, Urtikaria und Pruritus. Fälle von Bronchospasmus, Angioödem und anaphylaktischem Schock sind ebenfalls berichtet worden. Eine Überempfindlichkeit gegenüber Buprenorphin in der Vorgeschichte ist eine Kontraindikation für die Anwendung von Buprenorphin.

Nierenfunktionsstörung

Die Ausscheidung über die Niere kann verzögert sein, da 30 % der verabreichten Dosis über die Niere 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).

Kardiale Elektrophysiologie

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).

Allgemeine Warnhinweise zur Opioidklasse

Opioide können eine orthostatische Hypotonie verursachen.

Opioide können zu einem erhöhten Liquordruck führen, der Krampfanfälle verursachen kann. Wie auch andere Opioide ist Buprenorphin bei Patienten mit Kopfverletzungen, intrakraniellen Läsionen, erhöhtem Schädelndruck oder Krampfanfällen in der Krankengeschichte mit Vorsicht anzuwenden. Eine durch Opioide verursachte Miosis, Veränderungen des Bewusstseinszustands oder Veränderungen der Schmerzwahrnehmung als Symptom einer Krankheit können die Patientenbeurteilung beeinträchtigen und die Diagnose oder den klinischen Verlauf einer Begleiterkrankung verschleiern.

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

Vorsicht ist geboten, wenn Opioide bei Patienten mit Hypotonie, Prostatahypertrophie oder Urethrastrikturen angewendet werden.

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

Bei der Verabreichung von Opioiden an ältere oder geschwächte Patienten ist Vorsicht geboten.

Sportler müssen sich der Tatsache bewusst werden, dass es durch die Anwendung dieses Medikaments zu einer positiven Reaktion in „Dopingtests“ kommen kann.

Die folgenden Kombinationen mit Buprenorphin werden nicht empfohlen: Methadon, Opioid-Analgetika (Analgetika der Stufe III und II), Ethylmorphin und Alkohol (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. 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

Kontraindizierte Begleitmedikation (siehe Abschnitt 4.3)

- **Naltrexon und Nalmefen:** Naltrexon und Nalmefen sind Opioid-Antagonisten, die die pharmakologischen Wirkungen von Buprenorphin blockieren können. Die gleichzeitige Anwendung während einer Buprenorphin-Behandlung ist aufgrund der potenziell gefährlichen Wechselwirkung, die zu einem plötzlichen Auftreten lang anhaltender und intensiver Opioid-Entzugssymptome führen kann, kontraindiziert.

Nicht empfohlene Kombinationen

- **Methadon:** Verringerung der Wirkung von Methadon durch kompetitive Blockade der Rezeptoren, mit dem Risiko, ein Entzugssyndrom auszulösen.
- **Opioid-Analgetika:** Bei Patienten, die Buprenorphin erhalten, kann eine ausreichende Analgesie schwer zu erreichen sein, wenn ein voller Opioid-Agonist verabreicht wird. Bei einem vollen Agonisten besteht auch die Gefahr einer Überdosierung, insbesondere wenn die Buprenorphin-Plasmaspiegel sinken. Patienten, die eine Analgesie und die Behandlung einer Opioidabhängigkeit benötigen, sollten am besten von multidisziplinären Teams betreut werden, denen sowohl Schmerzspezialisten als auch Spezialisten für die Behandlung von Opioidabhängigkeit angehören.
- **Ethylmorphin:** Bei Patienten, die Ethylmorphin anwenden, kann es durch eine kompetitive Blockade der Rezeptoren zu einer Verringerung der analgetischen Wirkung des Morphinmimetikums kommen, was das Risiko eines Entzugssyndroms mit sich bringt.
- **Alkohol:** Alkohol verstärkt die sedierende Wirkung von Buprenorphin, was die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen gefährden kann. Die Einnahme von Buprenorphin zusammen mit alkoholischen Getränken oder alkoholhaltigen Medikamenten ist zu vermeiden.

Buprenorphin muss mit Vorsicht angewendet werden, wenn es zusammen mit folgenden Medikamenten verabreicht wird:

- **Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:** Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Substanzen erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosen und die Dauer der gleichzeitigen Anwendung müssen begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Patienten müssen gewarnt werden, dass es äußerst gefährlich ist, während der Einnahme dieses Arzneimittels nicht verschriebene Benzodiazepine selbst zu verabreichen, und müssen sie auch darauf hingewiesen werden, Benzodiazepine nur nach ärztlicher Verordnung gleichzeitig mit diesem Arzneimittel anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).
- **Gabapentinoide:** Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin und Gabapentinen (Gabapentin und Pregabalin) kann zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung, Koma oder Tod führen (siehe Abschnitt 4.4).
- **Andere zentral dämpfende Arzneimittel:** andere Opioidderivate (Analgetika und Antitussiva), bestimmte Antidepressiva, sedative H_1 -Rezeptorantagonisten, Benzodiazepine, anderen Anxiolytika als Benzodiazepine, Neuroleptika, Clonidin und verwandte Substanzen. Diese Kombination verstärkt die dämpfende Wirkung auf das zentrale Nervensystem. Aufgrund der herabgesetzten Aufmerksamkeit kann es gefährlich sein, Fahrzeuge zu führen und Maschinen zu bedienen. Bei Barbituraten besteht zusätzlich ein erhöhtes Risiko einer Atemdepression.
- **Serotonerge Arzneimittel** wie MAO-Hemmern, 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).
- **CYP3A4-Hemmer:** In einer Studie zur Wechselwirkung von Buprenorphin mit Ketoconazol (einem starken Hemmer von CYP3A4) 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. Protease-Hemmern wie Ritonavir, Nelfinavir oder Indinavir oder Antimykotika vom Azol-Typ, z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol oder Posaconazol) möglicherweise einer

Dosisreduzierung.

- **CYP3A4-Induktore:** In einer klinischen Studie an gesunden Probanden zeigte die Kombination von Buprenorphin mit Rifampicin bzw. Rifabutin eine Verringerung der Buprenorphin-Plasmakonzentrationen um 70 % bzw. 35 % und das Auftreten von Entzugssymptomen bei 50 % der 12 Probanden. Daher wird empfohlen, Patienten, die Buprenorphin zusammen mit Induktoren (z. B. Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin) erhalten, engmaschig zu überwachen und die Buprenorphin- oder CYP3A4-Induktor-Dosis gegebenenfalls entsprechend anzupassen.
- Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin und Anticholinergika oder Arzneimitteln mit anticholinergischer Wirkung (z. B. trizyklische Antidepressiva, Antihistaminika, Antipsychotika, Muskelrelaxantien, Antiparkinson-Arzneimitteln) kann zu verstärkten anticholinergen Nebenwirkungen führen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Daten und des Nutzen-Risiko-Verhältnisses für Mutter und Fötus kann Buprenorphin während der Schwangerschaft angewendet werden. Allerdings kann eine tägliche Dosisanpassung erforderlich sein, um die Wirksamkeit der Behandlung aufrechtzuerhalten. Die chronische Anwendung von Buprenorphin durch die Mutter am Ende der Schwangerschaft kann unabhängig von der Dosis zu einem Entzugssyndrom (schrilles Schreien, schlechte Nahrungsaufnahme, Schlafstörungen, Reizbarkeit, Tremor, Hypertonie, Myoklonus oder Krämpfe) beim Neugeborenen führen. Dieses Syndrom kann mehrere Stunden bis einige Tage nach der Geburt auftreten. Es wurden auch Fälle von Atemstörungen bei Neugeborenen berichtet. Wenn die Mutter bis zum Ende der Schwangerschaft behandelt wird, muss daher eine Überwachung des Neugeborenen während der ersten Tage nach der Geburt in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Sehr geringe Mengen von Buprenorphin und seinem Metaboliten gehen in die Muttermilch über. Diese Mengen reichen nicht aus, um ein Entzugssyndrom zu verhindern, das bei gestillten Säuglingen verzögert auftreten kann. Nach Bewertung der individuellen Risikofaktoren kann bei mit Buprenorphin behandelten Patientinnen das Stillen in Betracht gezogen werden. Frauen, die Buprenorphin erhalten, müssen angewiesen werden, das gestillte Kind auf erhöhte Schläfrigkeit und Atembeschwerden zu überwachen.

Fertilität

In einer Studie mit pharmakologischen Dosen bei Mäusen wurden bei den behandelten Tieren eine Atrophie und eine Mineralisierung der Hodentubuli festgestellt. In Studien an Ratten wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität beobachtet. Allerdings wurden Schwierigkeiten bei der Geburt verzeichnet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Buprenorphin hat einen geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, wenn es bei opioidabhängigen Patienten angewendet 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 müssen davor gewarnt werden, ein Fahrzeug zu führen oder gefährliche Maschinen zu bedienen, da Buprenorphin ihre Fähigkeit zur Ausübung solcher Tätigkeiten beeinträchtigen könnte.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen des Arzneimittels, die im Rahmen der Zulassungsstudien berichtet wurden, waren Obstipation und Symptome, die im Allgemeinen mit Entzugssymptomen assoziiert

sind (d. h. Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Hyperhidrosis und Schmerzen).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen aufgrund einer Buprenorphin-Behandlung sind in der nachstehenden Tabelle dargestellt. Die Tabelle basiert auf Nebenwirkungen, die während klinischer Studien und/oder nach Markteinführung berichtet wurden.

Die Häufigkeit der nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen wird dabei gemäß folgender Konvention angegeben: Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$); Selten ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$); Sehr selten ($< 1/10\ 000$).

Die Tabelle 1 enthält auch die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die in der globalen Sicherheitsdatenbank des Zulassungsinhabers für alle anderen klinischen Erfahrungen und die Beobachtung nach Markteinführung gemeldet wurden. Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt, wenn eine unerwünschte Arzneimittelwirkung nicht in der Zulassungsstudie festgestellt wurde.

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die im Rahmen von Zulassungsstudien und/oder nach Markteinführung beobachtet wurden aufgeführt nach Systemorganklassen						
Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion	Bronchitis Influenza Pharyngitis Rhinitis				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Lymphadenopathie				
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit				
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Agitation Angst Depression Feindseligkeit Nervosität Paranoia anomales Denken		Halluzinationen		Arzneimittelabhängigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel, Hypertonie Migräne Parästhesie Schläfrigkeit Schwindel Synkope Tremor Vertigo Hyperkinesie				
Augenerkrankungen		Lakrimationsstörung Mydriasis				
Herzerkrankungen		Verlängertes QT-Intervall im EKG Palpitationen				
Gefäßerkrankungen		Orthostatische				

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die im Rahmen von Zulassungsstudien und/oder nach Markteinführung beobachtet wurden aufgeführt nach Systemorganklassen						
Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
		Hypotonie Vasodilatation				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Laufende Nase Husten Dyspnoe Gähnen		Atemdepression ¹	Bronchospasmus	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen Übelkeit	Obstipation Diarrhoe Mundtrockenheit Dyspepsie Flatulenz Zahnerkrankungen Erbrechen				Karies
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hyperhidrosis	Ausschlag				
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie Rückenschmerzen Knochenschmerzen Muskelspasmen Myalgie Nackenschmerzen				
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Dysmenorrhoe Leukorrhoe				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Arzneimittelentzugssyndrom	Asthenie Brustschmerzen Schüttelfrost Unwohlsein Peripheres Ödem Pyrexie				Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen ²

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die im Rahmen von Zulassungsstudien und/oder nach Markteinführung beobachtet wurden aufgeführt nach Systemorganklassen						
Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems						Überempfindlichkeitsreaktionen ³
Leber- und Gallenerkrankungen						Erhöhte Transaminasen, Hepatitis, Ikterus ⁴

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:

¹ Fälle von Atemdepression sind aufgetreten. Es wurde über Todesfälle aufgrund von Atemdepression berichtet, insbesondere, wenn Buprenorphin zusammen mit Benzodiazepinen (siehe Abschnitt 4.5) oder nicht gemäß der Fachinformation angewendet wurde. Todesfälle wurden ebenfalls im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Anwendung von Buprenorphin mit anderen zentral dämpfenden Substanzen, wie z. B. Alkohol und andere Opioide, berichtet (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

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

³ Zu den häufigsten Anzeichen und Symptomen einer Überempfindlichkeit zählen Ausschläge, Urtikaria und Pruritus. Fälle von Bronchospasmus, Atemdepression, Angioödem und anaphylaktischem Schock sind ebenfalls berichtet worden.

⁴ Anstieg der hepatischen Transaminasen und Hepatitis mit Ikterus bildeten sich normalerweise zufriedenstellend zurück (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Buprenorphin kann, auch in therapeutischen Dosen, zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen. Das Risiko für eine Arzneimittelabhängigkeit kann je nach individuellen Risikofaktoren des Patienten, Dosierung und Dauer der Opioidbehandlung variieren (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Buprenorphin weist wegen seiner partiell agonistischen Wirkung ein relativ breites therapeutisches Fenster auf.

Symptome

Das primäre Symptom einer Überdosierung, das eine Intervention erforderlich macht, ist eine Atemdepression in Folge einer Depression des Zentralnervensystems, da diese zum Atemstillstand und zum Tod führen könnte (siehe Abschnitt 4.4). Symptome einer Überdosierung können unter anderem Sedierung, Miosis, Hypotonie, Übelkeit und Erbrechen sein.

Behandlung

Im Fall einer Überdosierung müssen allgemeine unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden, u. a. eine engmaschige Kontrolle der Atem- und Herzfunktionen des Patienten.

Eine symptomatische Behandlung der Atemdepression und intensivmedizinischen Standardmaßnahmen sind einzuleiten. Freie Atemwege und eine unterstützende oder kontrollierte Beatmung müssen sichergestellt werden. Der Patient muss in eine Umgebung gebracht werden, die mit einer kompletten Ausstattung zur Wiederbelebung ausgerüstet ist.

Bei Erbrechen sind Vorkehrungen zur Vermeidung einer Aspiration des Erbrochenen zu treffen.

Die Anwendung eines Opioid-Antagonisten (d. h. Naloxon) wird, trotz seines möglicherweise mäßigen Effekts bei der Behebung der Atemsymptome durch Buprenorphin, empfohlen. Buprenorphin wird stark an Morphin-Rezeptoren gebunden.

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. Die Infusionsraten der i. v. Dauerinfusion müssen an das Ansprechen des Patienten angepasst werden. Wenn keine Infusion möglich ist, kann eine wiederholte Naloxon-Anwendung erforderlich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

Aufgrund seiner Wirksamkeit als partieller Opioid-Agonist hat Buprenorphin eine große Sicherheitsspanne, die seine depressiven Wirkungen, insbesondere auf die Herz- und Atemfunktionen, begrenzt. Die Sicherheitsspanne kann sich verringern, wenn Buprenorphin mit Benzodiazepinen kombiniert oder falsch angewendet wird.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei oraler Anwendung unterliegt Buprenorphin einem First-Pass-Metabolismus mit N-Dealkylierung und Glukurokonjugation im Dünndarm und in der Leber. Diese Arzneiform ist daher für die orale Anwendung nicht geeignet.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Buprenorphin-Tabletten bei sublingualer Einnahme ist nicht genau bekannt, wird jedoch auf 15 bis 30 % geschätzt. 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 linear.

Verteilung

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

Stoffwechsel und Elimination

Buprenorphin wird durch 14-N-Dealkylierung und Glukuronidierung des Stammoleküls und des dealkylierten Metaboliten metabolisiert. Klinische Daten belegen, dass CYP3A4 für die N-Dealkylierung von Buprenorphin zuständig ist.

N-Dealkylbuprenorphin (Norbuprenorphin) ist ein μ -(my-)Agonist mit schwacher intrinsischer Aktivität.

Die Elimination von Buprenorphin erfolgt bi- oder tri-exponentiell, mit einer langen terminalen Eliminationsphase von 20 bis 25 Stunden, einerseits aufgrund von Reabsorption von Buprenorphin nach Hydrolyse der Konjugate im Darm, andererseits wegen der hohen Lipophilie des Moleküls. Buprenorphin wird nach biliärer Exkretion der glukuronidierten Metaboliten hauptsächlich (zu 70 %) über die Fäzes ausgeschieden. Der Rest wird über den Urin ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen:

Leberfunktionsstörung

Die Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung auf die pharmakokinetischen Parameter von Buprenorphin und Naloxon wurden in einer Post-Marketing-Studie mit Einzeldosis untersucht. Tabelle 2 fasst die Ergebnisse einer klinischen Studie zusammen, in welcher die Exposition von Buprenorphin nach Anwendung von Buprenorphin/Naloxon 2,0/0,5 mg als Sublingualtablette an gesunde Probanden und an Patienten mit Leberfunktionsstörungen unterschiedlichen Schweregrads bestimmt wurde.

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

Insgesamt erhöhte sich der Buprenorphin Plasmaspiegel nach Verabreichung einer 2-mg-Einzeldosis ungefähr um das 3fache bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizitätsstudien an vier Spezies (Nager und Nichtnager) mit vier verschiedenen Verabreichungsarten zeigten keine klinisch relevanten Ergebnisse. In einer oralen Studie an Hunden für die Dauer eines Jahres wurde bei sehr hohen Dosen (75 mg/kg) Lebertoxizität beobachtet.

Studien zur Teratogenität an Ratten und Kaninchen kamen zu dem Schluss, dass Buprenorphin nicht embryotoxisch oder teratogen ist. Bei Ratten traten keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität auf. Allerdings zeigte sich bei intramuskulärer und oraler Verabreichung eine hohe peri- und postnatale Sterblichkeit bei diesen Spezies infolge von Geburtsschwierigkeiten und eine reduzierte Milchproduktion der Muttertiere.

Standardmäßige Serientests lieferten keinen Beweis für genotoxisches Potenzial.

Kanzerogenitätsstudien an Mäusen und Ratten zeigten keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit von Tumorarten zwischen Kontrolltieren und mit Buprenorphin behandelten Tieren. In einer Studie mit pharmakologischen Dosen an Mäusen wurde jedoch eine Atrophie und Mineralisation der Hodentubuli bei den behandelten Tieren festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat,
Mannitol,
Maisstärke,
Povidon K30,
Citronensäure,
Natriumcitrat,
Magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

7 Tabletten in Blisterpackungen aus Nylon/Aluminium/PVC/Aluminium.

28 Tabletten in Blisterpackungen aus Nylon/Aluminium/PVC/Aluminium.

Klinikpackungen mit 70 (10 × 7) Tabletten

Klinikpackungen zu 280 (10 × 28) Tabletten

Subutex 2 mg Sublingualtabletten und Subutex 8 mg Sublingualtabletten

49 Tabletten in Blisterpackungen aus Nylon/Aluminium/PVC/Aluminium.

Bündelpackung mit 7 × 7 Tabletten

Bündelpackung mit 2 × 28 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Indivior Europe Limited

27 Windsor Place

Dublin 2

D02 DK44

Irland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Subutex 0,4 mg Sublingualtabletten: Zul.-Nr.: 42769.00.00

Subutex 2 mg Sublingualtabletten: Zul.-Nr.: 42769.01.00

Subutex 8 mg Sublingualtabletten: Zul.-Nr.: 42769.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06. Januar 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 03. April 2003

10. STAND DER INFORMATION

04/2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel.

Buprenorphin unterliegt der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung.

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