

## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Buprenorphin Sanofi 2 mg Sublingualtabletten  
 Buprenorphin Sanofi 8 mg Sublingualtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Buprenorphin Sanofi 2 mg Sublingualtabletten*

1 Sublingualtablette enthält 2,16 mg Buprenorphinhydrochlorid (entsprechend 2 mg Buprenorphin).

*Buprenorphin Sanofi 8 mg Sublingualtabletten*

1 Sublingualtablette enthält 8,64 mg Buprenorphinhydrochlorid (entsprechend 8 mg Buprenorphin).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Enthält Lactose (siehe Abschnitt 4.4).

Enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Sublingualtablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Sublingualtablette.

Cremefarbene bis bräunliche, ovale, biplanare Sublingualtabletten.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Buprenorphin Sanofi ist zur Substitutionstherapie bei Opioidabhängigkeit im Rahmen medizinischer, sozialer und psychotherapeutischer Maßnahmen von Erwachsenen über 18 Jahre bestimmt, die einer Suchtbehandlung zugestimmt haben.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Buprenorphin Sanofi sollte unter Aufsicht eines Arztes angewendet werden, der Erfahrung in der Behandlung Drogenabhängiger besitzt, und, wann immer möglich, in Zentren erfolgen, die sich auf die Behandlung der Drogenabhängigkeit spezialisiert haben.

#### Dosierung

Die Dosierung von Buprenorphin Sanofi orientiert sich am Auftreten von Entzugssymptomen und muss für jeden Patienten entsprechend der jeweiligen individuellen Situation und dem subjektiven Empfinden eingestellt werden.

Generell gilt, dass nach Einstellung der Dosis die niedrigstmögliche Erhaltungsdosis anzustreben ist.

Zur Substitutionsbehandlung mit Buprenorphin Sanofi stehen zwei Dosierungsstärken

zur Verfügung (Buprenorphin Sanofi 2 mg und 8 mg Sublingualtabletten):

Buprenorphin Sanofi 2 mg Sublingualtabletten sind für die Dosierung zu Behandlungsbeginn sowie zur Anpassung der Erhaltungsdosis vorgesehen.

Buprenorphin Sanofi 8 mg Sublingualtabletten sind für die höher dosierte Erhaltungsphase vorgesehen.

#### Besondere Vorsichtsmaßnahmen vor Einleitung der Therapie

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

Vor der Einleitung der Therapie sollten die Art der Opioidabhängigkeit (d. h. lang- oder kurzwirksames Opioid), der Zeitraum seit der letzten Opioidanwendung und der Grad der Opioidabhängigkeit berücksichtigt werden. Zur Verhinderung eines beschleunigten Entzugs sollte eine Einleitung mit Buprenorphin Sanofi 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 heroïnabhängigen oder von kurzwirksamen Opioiden abhängigen Patienten sollte die erste Dosis Buprenorphin Sanofi bei den ersten Anzeichen von Entzug, frühestens jedoch 6 Stunden nach der letzten Opioidanwendung verabreicht werden.
- Bei Patienten unter Methadon muss die Methadon-Dosis vor Beginn der Therapie mit Buprenorphin Sanofi auf maximal 30 mg/Tag reduziert werden. Bei Einleitung einer Therapie mit Buprenorphin Sanofi ist die lange Halbwertszeit von Methadon zu berücksichtigen. Die erste Dosis Buprenorphin Sanofi sollte erst beim Auftreten von Entzugserscheinungen, frühestens jedoch 24 Stunden nachdem der Patient zuletzt Methadon eingenommen hat, verabreicht werden. Buprenorphin Sanofi kann bei methadonabhängigen Patienten das Auftreten von Entzugssymptomen beschleunigen.

#### Anfangsdosierung

Die Initialdosis beträgt 0,8 mg bis 4 mg Buprenorphin als tägliche Einzeldosis. Falls eine Initialdosis unter 2 mg erforderlich ist, sollte ein anderes Buprenorphin-Präparat für diese Dosierung angewendet werden, da Buprenorphin Sanofi nur in der 2-mg- oder 8-mg-Darreichungsform zur Verfügung steht.

#### Opioidabhängige Patienten ohne vorherige Entzugsbehandlung

Buprenorphin Sanofi wird frühestens 6 Stunden nach der letzten Anwendung des Opioids oder bei den ersten Entzugserscheinungen sublingual angewendet.

#### Dosisanpassung und Erhaltungsdosis

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

#### Alternierende Gabe

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

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

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

#### Take-Home-Verschreibung

Im Falle einer Take-Home-Verschreibung hat der Arzt dafür Sorge zu tragen, dass die aus der Mitgabe des Substitutionsmittels resultierenden Risiken einer Selbst- oder Fremdgefährdung so weit wie möglich ausgeschlossen werden und der Patient das ihm verschriebene Substitutionsmittel bestimmungsgemäß verwendet. Bei missbräuchlicher, nicht bestimmungsgemäßer Anwendung durch den Patienten ist die Take-Home-Verschreibung sofort einzustellen. Eine missbräuchliche Anwendung liegt vor, wenn der Patient ihn gefährdende Stoffe wie z.B. Benzodiazepine (siehe Abschnitt 4.4) verwendet oder Buprenorphin i. v. injiziert.

#### Zeichen und Symptome einer übermäßigen Buprenorphin-Anwendung

Die Interaktionen zwischen der Ausbildung und dem Weiterbestehen der Opioidtoleranz und der Buprenorphin-Dosis können komplex sein. Eine Reduktion der Dosis von Buprenorphin Sanofi wird in den Fällen empfohlen, in denen Patienten Zeichen und Symptome einer übermäßigen Buprenorphin-Wirkung zeigen, die durch Beschwerden wie „sich komisch fühlen“, schlechte Konzentrationsfähigkeit, Schläfrigkeit und möglicherweise Schwindelgefühl im Stehen gekennzeichnet sind.

### Buprenorphin-Entzug

Falls die verordnete Buprenorphin-Dosis zu niedrig ist, kann es während des 24-Stunden-Dosierungsintervalls zu Entzugssymptomen kommen (Kongestion der Nase, abdominale Symptome, Diarrhö, Muskelschmerzen, Angstgefühle).

Behandelnde Ärzte sollten sich des potenziellen Erfordernisses bewusst sein, die Dosis von Buprenorphin Sanofi abzuändern, wenn Patienten über Entzugssymptome berichten.

### Dosisreduktion und Beenden der Therapie

Nach Erreichen einer zufriedenstellenden Stabilisationsphase kann die Dosis von Buprenorphin Sanofi allmählich auf eine niedrigere Erhaltungsdosis reduziert werden. Wenn es angemessen erscheint, kann die Therapie mit Buprenorphin Sanofi bei einigen Patienten beendet werden. Die zur Verfügung stehenden Dosierungsstärken ermöglichen eine schrittweise Reduzierung der Dosis. Falls ein langsames Ausschleichen in kleineren Schritten erforderlich erscheint, stehen andere Buprenorphin-Präparate zur Substitution mit Darreichungsformen geringeren Wirkstoffgehaltes zur Verfügung. 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 Jahre liegen keine Daten vor. Gegebenenfalls ist zu berücksichtigen, dass Patienten im höheren Lebensalter und Patienten mit schlechtem körperlichem Allgemeinzustand empfindlicher auf Opioidreagieren können. Die DosisEinstellung soll dementsprechend mit besonderer Vorsicht erfolgen.

### Leberfunktionsstörung

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

Buprenorphin wird vorwiegend in der Leber metabolisiert; bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung wurde ein erhöhter Plasmaspiegel von Buprenorphin festgestellt. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer durch eine erhöhte Buprenorphin-Konzentration verursachten Toxizität oder Überdosierung überwacht werden.

Die Pharmakokinetik von Buprenorphin kann bei Patienten mit Leberfunktionsstörung verändert sein. Daher werden bei Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörung eine niedrigere Anfangsdosis, eine vorsichtige Dosititration und eine geringere Dosis empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Buprenorphin ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### Nierenfunktionsstörung

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

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Buprenorphin Sanofi bei Kindern unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Buprenorphin Sanofi darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

### Art der Anwendung

Sublinguale Anwendung.

Die Anwendung von Buprenorphin Sanofi erfolgt sublingual. Die Sublingualtablette wird bis zur Auflösung unter der Zunge gehalten. Dies geschieht üblicherweise innerhalb von 5 bis 10 Minuten. Gegebenenfalls sollte zuvor die Mundschleimhaut angefeuchtet werden, um die Auflösung der Sublingualtablette zu erleichtern. Die Patienten dürfen nicht schlucken und keine Speisen oder Getränke zu sich nehmen, bis sich die Sublingualtablette vollständig aufgelöst hat.

**Die Sublingualtabletten dürfen nicht aufgelöst und injiziert werden, da dies zu schweren Nebenwirkungen mit tödlichem Verlauf (Atemdepression, schwere Leberschäden) und zu schweren lokalen Reaktionen, manchmal septischer Art, führen kann.**

**Der Arzt muss den Patienten darauf hinweisen, dass die sublinguale Anwendung die einzig zulässige und sichere Anwendungsart für dieses Arzneimittel ist, und ihn mit entsprechender Deutlichkeit über mögliche Folgen eines Missbrauches informieren (siehe Abschnitt 4.4).**

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- schwere respiratorische Insuffizienz, Atemdepression, Obstruktion der Atemwege,
- akute abdominelle Krankheitszustände, Ileus, gastrointestinale Motilitätsstörungen,
- schwere Leberinsuffizienz,
- Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren,
- akuter Alkoholismus oder Delirium tremens,
- schwere Kopfverletzungen und erhöhter Hirndruck wegen der atemdepressiven Wirkung von Opioiden und der Gefahr einer weiteren Erhöhung des zerebrospinalen Drucks,
- vor einer Operation oder innerhalb der ersten 24 Stunden nach einer Operation,
- gleichzeitige Anwendung von Opioidantagonisten (Naltrexon, Nalmefen) für die Behandlung von Alkohol- oder Opioidabhängigkeit.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Buprenorphin Sanofi ist nur für die Behandlung einer Opioidabhängigkeit bestimmt.

### Besondere Risiken bei Patienten unter Substitutionsbehandlung

Buprenorphin hat ein Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzial, das dem anderer starker Opioiden entspricht.

Während der Substitutionsbehandlung sind regelmäßige Harnkontrollen (Harnabgabe unter Sicht), u. a. auf Opioiden (auch quantitativ), Barbiturate, Methaqualon und Benzodiazepine, falls ratsam auf Kokain und Amphetamine und deren Metaboliten zu veranlassen. Bei hohen Tagesdosen ist eine besonders engmaschige Überwachung hinsichtlich somatischer und psychischer Beschwerden erforderlich.

Bei Anwendung eines Opioidantagonisten kommt es zu Entzugsserscheinungen.

Eine Beendigung der Einnahme soll zur Vermeidung von Entzugsserscheinungen nur ausschleichend erfolgen (siehe Abschnitt 4.2). Ein Absetzen der Behandlung kann zu Entzugsserscheinungen, die verzögert auftreten können (bis zu 2 Wochen), führen.

### Risiken der gleichzeitigen Anwendung mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden, einschließlich Buprenorphin, und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und zum Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gemeinsame Verordnung von Opioiden und diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die keine geeigneten alternativen Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen.

Wird die Entscheidung für eine gemeinsame Verordnung von Buprenorphin und Sedativa getroffen, sind die niedrigsten wirksamen Dosen und die kürzestmögliche Dauer der gleichzeitigen Anwendung zu wählen. Die Patienten sind engmaschig in Hinblick auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung zu überwachen. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

### Risiken der gleichzeitigen Anwendung mit Alkohol

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden, einschließlich Buprenorphin, und Alkohol kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und zum Tod führen. Während der Behandlung mit Buprenorphin ist auf Einnahme von Alkohol zu verzichten.

Der/die Patient/in ist entsprechend darüber aufzuklären, dass der Konsum von **Alkohol**, illegalen **Opioiden**, anderen **zentral dämpfenden Substanzen oder Arzneimitteln** (wie z. B. **Benzodiazepinen** oder **Hypnotika**) bzw. anderen Substitutionsmitteln in Anbetracht der Potenzierung der Atemdepression zum **Tod durch Atemstillstand** führen kann.

### Nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch und Missbrauch

**Die aufgelöste Sublingualtablette darf keinesfalls parenteral angewendet werden**, da es durch rasche Gewebeanflutung mit hohen Wirkstoffkonzentrationen zu

schweren Nebenwirkungen mit tödlichem Verlauf kommen kann.

Mögliche Folgen missbräuchlicher Injektion aufgelöster Sublingualtabletten:

- Tod durch Atemstillstand nach zu rascher Aufnahme des Wirkstoffes,
- Überempfindlichkeitsreaktion (periphere Blutdrucksenkung bis hin zum Kreislaufschock),
- lokale Reaktion wie Thrombophlebitis, Abszess an der Einstichstelle,
- systemische Reaktionen wie Thromboembolien bis hin zu Lungenembolien,
- Bakteriämie inklusive Sepsis und Endokarditis,
- Hepatitis, akute Leberschäden.

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

Eine suboptimale Behandlung mit Buprenorphin kann einen 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 weiterhin mit der Selbstbehandlung mit Opioiden, Alkohol oder sonstigen Sedativa/Hypnotika, insbesondere Benzodiazepinen, reagieren.

Um das Risiko eines nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs und Missbrauchs zu minimieren, sollten die Ärzte bei der Verordnung und Ausgabe von Buprenorphin geeignete Vorsichtsmaßnahmen ergreifen. Daher sollten in der frühen Therapiephase nicht mehrere Dosen gleichzeitig verschrieben und dem Bedarf des Patienten angemessene Nachbeobachtungstermine zur klinischen Überwachung angesetzt werden.

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

- Asthma bronchiale oder respiratorische Insuffizienz (z. B. Cor pulmonale, eingeschränkte Atemreserve, Hypoxie, Hyperkapnie oder Kyphoskoliose, eine Verkrümmung der Wirbelsäule mit potenziell resultierender Atemnot),
- Bewusstseinsstörungen,
- Hypovolämie,
- obstruktive oder entzündliche Darmerkrankungen,
- Verdacht auf Ileus (siehe Abschnitt 4.3),
- Pankreatitis,
- Harnleiterkoliken,
- Phäochromozytom.

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei Alkoholismus in der Vorgeschichte.

#### 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. Auch bei gleichzeitiger Anwendung von Buprenorphin zusammen mit anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5) besteht ein erhöhtes Risiko von Atemdepression, die möglicherweise tödlich verlaufen kann. Todesfälle wurden in Zusammenhang mit der gleichzeitigen Anwendung von Buprenorphin und zentral dämpfenden Mitteln wie 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.

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, Tranquillizern, Sedativa oder Hypnotika eingenommen wird (siehe Abschnitt 4.5). Während der Behandlung mit Buprenorphin Sanofi dürfen keine alkoholischen Getränke oder alkoholhaltigen Arzneimittel eingenommen werden. Die gleichzeitige Anwendung von zentral dämpfenden Arzneimitteln, anderen Opioidderivaten (Analgetika und Antitussiva), bestimmten Antidepressiva, sedativen H<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten, Barbituraten, Anxiolytika, Neuroleptika, Clonidin und verwandten Substanzen erfordert ärztliche Überwachung.

#### Serotoninsyndrom

Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin Sanofi mit anderen serotonergen Arzneimitteln wie MAO-Hemmern, selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors, SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (Serotonin Norpinephrine Re-Uptake Inhibitors, SNRI) oder trizyklischen Antidepressiva kann zu einem Serotoninsyndrom, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, führen (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn eine gleichzeitige Behandlung mit anderen serotonergen Arzneimitteln klinisch angezeigt ist, wird eine sorgfältige Beobachtung des Patienten empfohlen,

insbesondere bei Behandlungsbeginn und Dosiserhöhungen.

Die Symptome des Serotoninsyndroms umfassen unter anderem Veränderungen des Gemütszustandes, autonome Instabilität, neuromuskuläre Auffälligkeiten und/oder gastrointestinale Symptome.

Wenn ein Serotoninsyndrom vermutet wird, sind je nach der Schwere der Symptome eine Dosisverringerung oder das Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

#### Hepatitis und hepatische Ereignisse

In klinischen Studien und Nebenwirkungsberichten nach Markteinführung wurden bei Opioidabhängigen Fälle von akuter Leberschädigung beschrieben. Das Spektrum der abnormen Veränderungen reicht von passageren asymptomatischen Erhöhungen der Lebertransaminasen bis hin zu dokumentierten Fällen von zytolytischer Hepatitis, Leberversagen, Lebernekrose, hepatorenalem Syndrom sowie hepatischer Enzephalopathie und Tod. In vielen Fällen könnten vorbestehende mitochondriale Störungen (genetische Erkrankung), Abweichungen der Leberenzymwerte, Infektionen mit dem Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Virus, Alkoholmissbrauch, Anorexie, gleichzeitige Anwendung von anderen potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln oder Mitochondrientoxinen (wie z. B. Acetylsalicylsäure, Isoniazid, Valproat, Amiodaron, antiretrovirale Nukleosidanaloga) oder ein fortbestehender intravenöser Drogenmissbrauch ursächlich sein oder dazu beitragen. Vor der Verordnung von Buprenorphin Sanofi und während der Therapie müssen diese zugrunde liegenden Faktoren berücksichtigt werden. Bei Verdacht auf ein hepatisches Ereignis ist eine weitergehende biologische und ätiologische Evaluierung erforderlich. Ausgehend von den Befunden kann das Arzneimittel vorsichtig abgesetzt werden, um Entzugssymptome und einen erneuten illegalen Drogenabusus zu verhindern. Bei Fortführung der Therapie ist die Leberfunktion engmaschig zu überwachen.

Bei allen Patienten sollten in regelmäßigen Abständen Leberfunktionstests vorgenommen werden.

#### Leberfunktionsstörung

Der Einfluss einer beeinträchtigten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Buprenorphin wurde in einer Anwendungsbeobachtung untersucht. Da Buprenorphin überwiegend in der Leber metabolisiert wird, wurden bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung erhöhte Plasmaspiegel von Buprenorphin nach Einzeldosisgabe festgestellt. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer durch eine erhöhte Buprenorphin-Konzentration verursachten Toxizität oder Überdosierung überwacht werden. Buprenorphin Sanofi sollte bei Patienten mit mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Buprenorphin ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### Nierenfunktionsstörung

Die Ausscheidung über die Niere kann verzögert sein, da 30 % der applizierten Dosis

renal eliminiert werden. Die Metaboliten von Buprenorphin akkumulieren 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).

**Kardiovaskuläres System und Arrhythmien**  
Eine besonders sorgfältige medizinische Überwachung ist in folgenden Fällen erforderlich:

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

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

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

**Beschleunigt einsetzendes Opioidentzugssyndrom**

Zu Beginn der Behandlung mit Buprenorphin Sanofi muss sich der Arzt über das partiell agonistische Wirkungsprofil von Buprenorphin im Klaren sein. Sublingual verabreichtes Buprenorphin kann bei opioidabhängigen Patienten zum beschleunigten Eintreten von Entzugssymptomen führen, insbesondere wenn es dem Patienten früher als 6 Stunden nach der letzten Anwendung von Heroin oder eines anderen kurzwirksamen Opioids oder früher als 24 Stunden nach der letzten Methadon-Dosis verabreicht wird. Patienten sollten in der Umstellungsphase von Methadon auf Buprenorphin genau beobachtet werden, da von Entzugssymptomen berichtet wurde. Zur Verhinderung eines beschleunigten Entzugs von kurz- oder langwirksamen Opioiden nach Einleitung der Behandlung sollte der Patient vor der Dosierungseinleitung objektive Anzeichen und Symptome eines leichten Entzugs haben (siehe Abschnitt 4.2).

Entzugssymptome können auch mit einer suboptimalen Dosierung assoziiert sein.

**Allgemeine Warnhinweise für die Verabreichung von Opioiden**

Buprenorphin kann 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 (siehe Abschnitt 4.3).

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 Schmerzwahrnehmung als Symptom einer Krankheit können die Patientenbeurteilung beeinträchtigen und die Diagnose oder den klinischen Verlauf einer Begleiterkrankung verschleiern. Bei Schmerzen unter einer Substitutionsbehandlung ist nach Verifizierung des somatischen Korrelats eine zusätzlich analgetische Medikation erforderlich (gegebenenfalls Betreuung über Spezialeinrichtung).

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

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

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

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

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

**Möglicher Einfluss von anderen Arzneimitteln auf Buprenorphin**

Es ist Vorsicht geboten bei der Anwendung von Buprenorphin Sanofi zusammen mit:

- alkoholischen Getränken oder alkoholhaltigen Arzneimitteln:

Bei Anwendung von Alkohol zusammen mit Opioiden ist das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund der gegenseitigen Verstärkung der zentral dämpfenden Wirkung erhöht. Während der Behandlung mit Buprenorphin ist auf Einnahme von Alkohol zu verzichten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.7).

- Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln:

Bei Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln zusammen mit Opioiden ist das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund der gegenseitigen Verstärkung der zentral dämpfenden Wirkung erhöht. Sowohl die Dosen als auch die Dauer der gleichzeitigen Anwendung sind zu beschränken. Zudem ist diese Kombination in Fällen, in denen ein Missbrauchsrisiko besteht, zu vermeiden. Die Patienten sollten gewarnt werden, dass es extrem gefährlich ist, nicht verordnete Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel gleichzeitig mit diesem Arzneimittel einzunehmen. Die Patienten sind außerdem darauf hinzuweisen, dass Sedativa wie Benzodiazepine und verwandte Arzneimittel zusammen mit diesem Arzneimittel nur auf Anweisung ihres Arztes eingenommen werden dürfen (siehe Abschnitt 4.4).

- anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln, anderen Opioidderivaten (z. B. Methadon, Analgetika und Antitussiva), bestimmten Antidepressiva, sedativen H<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten, Barbituraten, anderen Anxiolytika als Benzodiazepinen und verwandten Arzneimitteln, Antiepileptika (z. B. Valproat), Neuroleptika, Clonidin und verwandten Substanzen:

Diese Kombinationen verstärken die dämpfende Wirkung auf das zentrale Nervensystem. Es kann dadurch zu Bewusstseins Einschränkungen oder zu Atemdepression kommen. Aufgrund der herabgesetzten Aufmerksamkeit kann es gefährlich sein, Fahrzeuge zu führen und Maschinen zu bedienen. Zudem kann es schwierig sein, eine ausreichende Analgesie zu erreichen, wenn Patienten, die Buprenorphin erhalten, ein Opioid-Vollagonist verabreicht wird. Daher besteht die Möglichkeit der Überdosierung mit einem Vollagonisten, insbesondere wenn versucht wird, die partiell agonistische Wirkung von Buprenorphin zu überwinden, oder wenn die Buprenorphin-Plasmaspiegel sinken.

- Naltrexon und Nalmefen:

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

nisten Naltrexon und Nalmefen blockiert werden.

- CYP3A4-Hemmern:  
In einer Studie zur Wechselwirkung von Buprenorphin mit Ketoconazol (einem starken CYP3A4-Hemmer) wurden erhöhte  $C_{max}$ - und AUC-Werte (Fläche unter der Kurve) für Buprenorphin (ca. 50 % bzw. 70 %) und zu einem geringeren Grad für Norbuprenorphin gemessen. Patienten, die Buprenorphin erhalten, sind engmaschig zu überwachen und bedürfen bei kombinierter Anwendung mit starken CYP3A4-Hemmern (z. B. Gestoden, den Protease-Hemmern Ritonavir, Nelfinavir, Saquinavir oder Indinavir oder Antimykotika vom Azol-Typ, z. B. Ketoconazol, Makrolidantibiotika oder Itraconazol) möglicherweise einer Dosisreduzierung.
- CYP3A4-Induktoren:  
Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren mit Buprenorphin kann die Buprenorphin-Plasmakonzentrationen senken und somit möglicherweise zu einer suboptimalen Behandlung der Opioidabhängigkeit mit Buprenorphin führen. Es wird empfohlen, Patienten, die Buprenorphin zusammen mit CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin) erhalten, engmaschig zu überwachen. Die Buprenorphin- oder CYP3A4-Induktordosis muss gegebenenfalls entsprechend angepasst werden.
- serotonergen Arzneimitteln wie MAO-Hemmer, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors, SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (Serotonin Norepinephrine Re-Uptake Inhibitors, SNRI) oder trizyklische Antidepressiva, da das Risiko eines Serotoninsyndroms, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, erhöht ist (siehe Abschnitt 4.4).
- Monoaminoxidasehemmern (MAO-Hemmern):  
Die Kombination soll für bis zu 2 Wochen nach dem Absetzen von MAO-Hemmern vermieden werden.

#### Kokain

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

#### Phenprocoumon

Eine vermutete Wechselwirkung zwischen Buprenorphin Sanofi und Phenprocoumon, welche eine Purpura zur Folge hatte, ist berichtet worden.

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Buprenorphin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Buprenorphin Sanofi darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei

denn, dass eine Behandlung mit Buprenorphin aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Buprenorphin sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus überwiegt.

Gegen Ende der Schwangerschaft kann Buprenorphin auch nach kurzer Anwendungsdauer eine Atemdepression beim Neugeborenen hervorrufen. Eine Langzeitanwendung von Buprenorphin während der letzten drei Schwangerschaftsmonate kann zum Entzugssyndrom beim Neugeborenen führen (z. B. Hypertonie, neonataler Tremor, neonatale Agitation, Myoklonus oder Krämpfe). Das Syndrom tritt im Allgemeinen mit einer Verzögerung von einigen Stunden bis einigen Tagen nach der Geburt auf.

Wegen der langen Halbwertszeit von Buprenorphin sollte das ungeborene Kind gegen Ende der Schwangerschaft mehrere Tage lang überwacht werden, um dem Risiko einer Atemdepression oder eines Entzugssyndroms bei Neugeborenen vorzubeugen.

#### Stillzeit

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

#### Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben eine Verringerung der weiblichen Fertilität unter hohen Dosen gezeigt, siehe Abschnitt 5.3.

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

Buprenorphin Sanofi hat geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, wenn es opioidabhängigen Patienten verabreicht wird. Das Arzneimittel kann Benommenheit, Schwindel oder eine Beeinträchtigung des Denkens verursachen, insbesondere bei Therapieeinleitung und Dosisanpassung. Diese Wirkung kann sich verstärken, wenn es gleichzeitig mit Alkohol oder Mitteln angewandt wird, die eine dämpfende Wirkung auf das zentrale Nervensystem ausüben (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Patienten sollten davor gewarnt werden, gefährliche Maschinen zu bedienen. Nach Erreichen einer stabilen Dosis kann der Arzt darüber befinden, ob der Patient ein Fahrzeug führen oder eine Maschine bedienen kann.

### 4.8 Nebenwirkungen

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten therapiebedingten Nebenwirkungen, die im Rahmen zulassungsrelevanter klinischer Studien beschrieben wurden, waren Obstipation und Symptome, die im Allgemeinen mit Entzugssymptomen assoziiert sind (d. h. Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Hyperhidrosis und Schmerzen). Bestimmte berichtete Fälle von Krampfanfällen, Erbrechen, Diarrhö und

erhöhten Leberfunktionswerten wurden als schwerwiegend beurteilt.

#### Liste der Nebenwirkungen in Tabellenform

Die Häufigkeiten der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) aufgrund einer Buprenorphin-Therapie sind im Folgenden tabellarisch dargestellt. Die Tabelle auf Seite 6 basiert auf Nebenwirkungen, die während klinischer Studien und/oder nach Markteinführung berichtet wurden.

Alle Nebenwirkungen werden nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt:

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

#### 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 als nennenswert betrachtet werden:

- In Fällen intravenösen Missbrauchs von Medikamenten wurden lokale, in manchen Fällen septische Reaktionen (Abszess, Cellulitis) und eine potenziell schwerwiegende akute Hepatitis sowie andere akute Infektionen, wie Pneumonie und Endokarditis, beschrieben (siehe Abschnitt 4.4).
- Bei Patienten mit ausgeprägter Drogenabhängigkeit kann die initiale Gabe von Buprenorphin zu einem Arzneimittelentzugssyndrom führen, das dem für Naloxon beschriebenen Entzugssyndrom ähnlich ist, wenn es angewendet wird, bevor die agonistischen Wirkungen, die ein vor Kurzem stattgefundenen Opioidgebrauch oder -missbrauch ausgelöst hat, abgeklungen sind (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
- Zu den häufigsten Anzeichen und Symptomen einer Überempfindlichkeit zählen Hautausschläge, Urtikaria und Pruritus. Fälle von Bronchospasmus, Atemdepression, Angioödem und anaphylaktischem Schock sind ebenfalls berichtet worden (siehe Abschnitt 4.3).
- Transaminasenerhöhung, Hepatitis, akute Hepatitis, zytolytische Hepatitis, Ikterus, hepatorenales Syndrom, hepatische Enzephalopathie und hepatische Nekrose sind aufgetreten (siehe Abschnitt 4.4).
- Ein neonatales Arzneimittelentzugssyndrom ist bei Neugeborenen berichtet worden, deren Mütter während der Schwangerschaft Buprenorphin erhalten hatten. Dieses Syndrom kann leichter und langwieriger sein als ein durch  $\mu$ -Opioid-Vollagonisten bedingtes Entzugssyndrom. Die Art des Syndroms kann in Abhängigkeit von der Vorgeschichte des Drogenkonsums der Mutter variieren (siehe Abschnitt 4.6).

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Bronchitis, Infektion, Influenza, Pharyngitis, Rhinitis		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Lymphadenopathie		
Erkrankungen des Immunsystems				anaphylaktischer Schock, angio-neurotisches Ödem (Quincke-Ödem)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitlosigkeit		
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Unruhe, Angst, Depression, Feindseligkeit, Nervosität, Benommenheit, Paranoia, anomales Denken	Halluzinationen	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Vertigo, Schwindel, Hypertonie, Migräne, Parästhesie, Schläfrigkeit, Synkope, Tremor		
Augenerkrankungen		Lakrimationstörung, Mydriasis		
Herzkrankungen		Verlängerung des QT-Intervalls im EKG, Palpitationen		
Gefäßerkrankungen		orthostatischer Blutdruckabfall, Vasodilatation		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Nasenfluss, Husten, Dyspnoe, Gähnen	Atemdepression	Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Obstipation, Diarrhö, Mundtrockenheit, Dyspepsie, gastrointestinale Störungen, Flatulenz, Zahnerkrankungen, Erbrechen, Bauchschmerzen		
Leber- und Gallenerkrankungen			Lebernekrose, Hepatitis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hyperhidrosis	Hautausschlag		
Skelettmuskulatur-, Bindege-webs- und Knochenkrankungen		Arthralgie, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Muskel-spasmen, Myalgie, Nacken-schmerzen		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Dysmenorrhö		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, Arzneimittel-entzugssyndrom, Schmerzen	Brustschmerzen, Schüttelfrost, Unwohlsein, periphere Ödeme, Pyrexie		

– Halluzinationen, orthostatische Hypotonie, Synkope, Schwindelgefühl und Arzneimittelabhängigkeit 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](http://www.bfarm.de)  
anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

##### Symptome

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

Zeichen und Symptome einer übermäßigen Buprenorphin-Wirkung sind durch Beschwerden wie „sich komisch fühlen“, schlechte Konzentrationsfähigkeit, Schläfrigkeit und möglicherweise Schwindelgefühl im Stehen gekennzeichnet. Das primäre Symptom bei Überdosierung, das eine Intervention erforderlich macht, ist eine Atemdepression infolge einer Depression des Zentralnervensystems, da diese zum Atemstillstand und zum Tod führen könnte. Zu den ersten Zeichen einer Überdosierung können auch Somnolenz, Amblyopie, Miosis, Hypotension, Übelkeit, Erbrechen und/oder Sprachstörungen zählen.

##### Behandlung

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

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

Die Anwendung eines Opioidantagonisten (d. h. Naloxon) wird trotz des im Vergleich zur Wirkung bei Opioid-Vollagonisten möglicherweise mäßigen Effekts bei der Behandlung der Atemsymptome durch Buprenorphin empfohlen.

Wird Naloxon verwendet, ist bei der Festlegung der Behandlungsdauer und der medizinischen Überwachung, die zur Behebung der Auswirkungen einer Überdosis erforderlich sind, die lange Wirkdauer von Buprenorphin zu berücksichtigen. Naloxon kann schneller als Buprenorphin ausgeschieden werden, was zu einem erneuten Auftreten der zuvor kontrollierten Symptome der Buprenorphin-Überdosis führen kann, weshalb eine Dauerinfusion erforderlich sein kann. Wenn keine Infusion möglich ist, kann eine wiederholte Naloxon-Verabreichung erforderlich sein. Die Naloxon-Initialdosen können bis zu 2 mg betragen und alle 2–3 Minuten wiederholt werden, bis ein ausreichendes Ansprechen erreicht wird, wobei eine Anfangsdosis von 10 mg nicht überschritten werden sollte. Infusionsraten sind dem Ansprechverhalten des Patienten gemäß anzupassen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das Nervensystem, Mittel zur Behandlung von Suchterkrankungen, Mittel zur Behandlung der Opiatabhängigkeit, ATC-Code: N07BC01.

#### Wirkmechanismus

Buprenorphin ist ein partieller Opioidagonist/-antagonist, der an die  $\mu$ - und  $\kappa$ -Rezeptoren des ZNS bindet. Seine Wirksamkeit bei der Opioid-Erhaltungstherapie beruht auf seiner langsam reversiblen Bindung an die  $\mu$ -Rezeptoren, die über einen längeren Zeitraum das Bedürfnis des abhängigen Patienten nach Drogen weitgehend reduziert.

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

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Bei oraler Anwendung unterliegt Buprenorphin einem First-Pass-Metabolismus, wobei es zu einer N-Dealkylierung und Glukuronidierung kommt. Die orale Anwendung ist für dieses Arzneimittel 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 24 mg Buprenorphin (Sublingualtabletten) dosisabhängig, aber nicht dosisproportional.

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

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

Tabelle 2: Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung auf die pharmakokinetischen (PK) 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)
$C_{max}$ (Buprenorphin)	1,2-fache Erhöhung	1,1-fache Erhöhung	1,7-fache Erhöhung
$AUC_{last}$ (Buprenorphin)	ähnlich Kontrolle	1,6-fache Erhöhung	2,8-fache Erhöhung

#### Verteilung

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

#### Biotransformation

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

#### Elimination

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

#### Exkretion

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

#### Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

##### Leberfunktionsstörung

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

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

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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). Untersuchungen an Ratten und Kaninchen haben Hinweise auf Fetotoxizität und Postimplantationsverluste ergeben.

Studien an Ratten haben ein vermindertes intrauterines Wachstum, Entwicklungsverzögerungen einiger neurologischer Funk-

tionen und eine hohe peri- und postnatale Sterblichkeit der Neugeborenen nach Behandlung der Muttertiere während der Trächtigkeit bzw. der Laktation ergeben. Es liegen Hinweise darauf vor, dass Geburtsschwierigkeiten und eine reduzierte Milchproduktion zu diesen Effekten beigetragen haben. Anzeichen für Embryotoxizität einschließlich Teratogenität gab es weder bei Ratten noch bei Kaninchen.

*In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen zum mutagenen Potenzial von Buprenorphin zeigten keine klinisch relevanten Effekte.

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat  
Mannitol (Ph. Eur.)  
Maisstärke  
Povidon K 29/32  
Citronensäure  
Natriumcitrat (Ph. Eur.)  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]  
Edetinsäure  
Ascorbinsäure

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus opakem PVC/PVDC, versiegelt mit Aluminiumfolie.

Packungen zu 7 Sublingualtabletten  
Packungen zu 28 Sublingualtabletten

Klinikpackungen zu 70 (7 × 10) Sublingualtabletten

Klinikpackungen zu 280 (10 × 28) Sublingualtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen  
für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:  
Postfach 80 08 60  
65908 Frankfurt am Main

Telefon: 0800 52 52 010  
E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Buprenorphin Sanofi 2 mg Sublingualtabletten: 79243.00.00

Buprenorphin Sanofi 8 mg Sublingualtabletten: 79244.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
28. Juli 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. September 2015

**10. STAND DER INFORMATION**

August 2020

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt