

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bowelone 2 mg/0,5 mg Sublingualtabletten

Bowelone 8 mg/2 mg Sublingualtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

#### Bowelone 2 mg/0,5 mg Sublingualtabletten:

Jede Sublingualtablette enthält 2 mg Buprenorphin (als Hydrochlorid) und 0,5 mg Naloxon (als Hydrochlorid-Dihydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Sublingualtablette enthält 27,34 mg Lactose (als Monohydrat).

#### Bowelone 8 mg/2 mg Sublingualtabletten:

Jede Sublingualtablette enthält 8 mg Buprenorphin (als Hydrochlorid) und 2 mg Naloxon (als Hydrochlorid-Dihydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Sublingualtablette enthält 109,37 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Sublingualtablette

#### Bowelone 2 mg/0,5 mg Sublingualtabletten:

Weiß bis cremefarbene, runde, bikonvexe, nicht überzogene Tablette mit einem Durchmesser von 6,5 mm und mit der Prägung „N2“ auf einer Seite und Logo „↑“ auf der anderen Seite.

#### Bowelone 8 mg/2 mg Sublingualtabletten:

Weiß bis cremefarbene, runde, bikonvexe, nicht überzogene Tablette mit einem Durchmesser von 10,5 mm und mit der Prägung „N8“ auf einer Seite und Logo „↑“ auf der anderen Seite.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Substitutionstherapie bei Opioidabhängigkeit im Rahmen medizinischer, sozialer und psychotherapeutischer Maßnahmen. Mit dem Naloxon-Bestandteil soll ein intravenöser Missbrauch verhindert werden. Bowelone wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen über 15 Jahren, die einer Suchtbehandlung zugestimmt haben.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss unter der Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von Opioidabhängigkeit/-sucht erfolgen.

### *Besondere Vorsichtsmaßnahmen vor Einleitung der Therapie*

Vor 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/Naloxon oder Buprenorphin allein 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 muss die erste Dosis Buprenorphin/Naloxon bei den ersten Anzeichen von Entzug, frühestens jedoch 6 Stunden nach der letzten Opioidanwendung angewendet werden.
- Bei Patienten unter Methadon muss die Methadon-Dosis vor Beginn der Buprenorphin/Naloxon-Therapie auf maximal 30 mg/Tag reduziert werden. Bei Einleitung einer Buprenorphin/Naloxon-Therapie ist die lange Halbwertszeit von Methadon zu berücksichtigen. Die erste Dosis Buprenorphin/Naloxon sollte erst beim Auftreten von Entzugssymptomen, frühestens jedoch 24 Stunden nachdem der Patient zuletzt Methadon eingenommen hat, angewendet werden. Buprenorphin kann bei methadonabhängigen Patienten das Auftreten von Entzugssymptomen beschleunigen.

### Dosierung

#### *Initialtherapie (Einleitung)*

Die empfohlene Initialdosis bei Erwachsenen und Jugendlichen über 15 Jahren beträgt 4 mg/1 mg. Diese kann an Tag 1 mehrmals bis zu einer Höchstdosis von 12 mg/3 mg angewendet werden, um unerwünschte Entzugssymptome zu minimieren und damit der Patient die Behandlung beibehält.

Zu Beginn der Therapie wird eine tägliche Überwachung der Dosierung empfohlen, um sicherzustellen, dass die Dosis richtig unter die Zunge gelegt wird und um die Therapiewirkung des Patienten beobachten zu können, auf deren Grundlage eine effektive Dosistitration entsprechend der klinischen Wirkung erfolgt.

#### *Dosisanpassung und Erhaltungstherapie*

Nach Einleitung der Behandlung am ersten Tag muss der Patient durch schrittweise Dosisanpassung schnell stabil auf eine angemessene Erhaltungsdosis eingestellt werden, damit er die Behandlung beibehält und Opioidentzugssymptome unterdrückt werden; richtungweisend ist dabei eine Neubewertung des klinischen und psychologischen Status des Patienten. Die maximale tägliche Einzeldosis darf 24 mg Buprenorphin nicht überschreiten.

Im Verlauf der Erhaltungstherapie kann es notwendig sein, den Patienten entsprechend seinen veränderten Bedürfnissen in regelmäßigen Abständen auf eine neue Erhaltungsdosis einzustellen.

#### *Seltenere als einmal tägliche Gabe*

Nach Erreichen einer zufriedenstellenden Stabilisierung kann die Dosierungshäufigkeit von Buprenorphin auf ein 2-Tagesintervall herabgesetzt werden, wobei der Patient die doppelte individuell titrierte Tagesdosis erhält. Zum Beispiel: Ein Patient, der auf eine Tagesdosis von 8 mg Buprenorphin stabil eingestellt ist, kann demnach an jedem zweiten Tag 16 mg Buprenorphin erhalten, wobei an den dazwischenliegenden Tagen keine Dosisgabe erfolgt. Nach Erreichen einer zufriedenstellenden Stabilisierung kann die Dosierungshäufigkeit von Buprenorphin bei manchen

Patienten auf eine 3-mal wöchentliche Gabe reduziert werden (z. B. montags, mittwochs und freitags). Die Montags- und die Mittwochs-dosis sollten jeweils doppelt so hoch sein wie die individuell titrierte Tagesdosis. Die Freitagsdosis sollte das Dreifache der individuell titrierten Tagesdosis betragen. An den dazwischenliegenden Tagen erfolgen keine Dosisgaben. Die an einem Tag gegebene Dosis darf jedoch 24 mg Buprenorphin nicht überschreiten. Für Patienten, die eine titrierte Tagesdosis von > 8 mg Buprenorphin/Tag benötigen, ist dieses Behandlungsschema möglicherweise nicht geeignet.

#### *Medizinischer Entzug*

Nach Erreichen einer zufrieden stellenden Stabilisierung und bei Einverständnis des Patienten kann die Dosis schrittweise auf eine niedrigere Erhaltungsdosis reduziert werden. In bestimmten günstigen Fällen kann die Therapie beendet werden. Die zur Verfügung stehenden Sublingualtabletten in Dosen von 2 mg/0,5 mg und 8 mg/2 mg ermöglichen ein Heruntertitrieren der Dosis. Bei Patienten, die eventuell eine niedrigere Buprenorphin-Dosis benötigen, können Sublingualtabletten mit 0,4 mg Buprenorphin angewendet werden. Nach dem medizinischen Entzug sind die Patienten zu überwachen, da die Möglichkeit eines Rückfalls besteht.

#### *Wechsel zwischen Buprenorphin und Buprenorphin/Naloxon*

Bei sublingualer Anwendung haben Buprenorphin/Naloxon und Buprenorphin ähnliche klinische Wirkungen und sind austauschbar. Vor dem Wechsel zwischen Buprenorphin/Naloxon und Buprenorphin sollten sich der verordnende Arzt und der Patient über den Wechsel abstimmen und der Patient sollte überwacht werden, falls eine Dosisanpassung notwendig wird.

#### *Wechsel zwischen Sublingualtablette und Sublingualfilm (soweit zutreffend)*

Patienten, die zwischen der Anwendung von Sublingualtabletten und Sublingualfilm wechseln, sollten die Behandlung mit der gleichen Dosis wie bei dem zuvor angewendeten Arzneimittel beginnen. Beim Wechsel zwischen Arzneimitteln können jedoch Dosisanpassungen erforderlich werden. Aufgrund der potenziell größeren relativen Bioverfügbarkeit des Sublingualfilms im Vergleich zu Sublingualtabletten sollten Patienten, die von Sublingualtabletten auf den Sublingualfilm umgestellt werden, auf Überdosierung überwacht werden. Patienten, die vom Sublingualfilm zu Sublingualtabletten wechseln, sollten auf Entzugserscheinungen oder andere Anzeichen für eine Unterdosierung überwacht werden. In klinischen Studien wurde gezeigt, dass die Pharmakokinetik von Sublingualfilm nicht immer gleich war wie die der entsprechenden Dosisstärken von Sublingualtabletten oder der Kombinationen (siehe Abschnitt 5.2). Beim Wechsel zwischen Sublingualfilm und Sublingualtabletten sollte der Patient überwacht werden, falls eine Dosisanpassung notwendig wird. Die Kombination verschiedener Darreichungsformen oder die abwechselnde Anwendung von Sublingualfilm und Sublingualtabletten ist nicht ratsam.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Buprenorphin/Naloxon bei Patienten über 65 Jahren ist nicht erwiesen. Es können keine speziellen Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

#### *Leberfunktionsstörung*

Da die Pharmakokinetik von Buprenorphin/Naloxon bei Patienten mit Leberfunktionsstörung verändert sein kann, werden bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung niedrigere Initialdosen und eine vorsichtige Dosistitration empfohlen. Buprenorphin/Naloxon ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

#### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Buprenorphin/Naloxon-Dosis erforderlich. Bei der Behandlung von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Buprenorphin/Naloxon bei Kindern unter 15 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Der Arzt muss den Patienten darüber informieren, dass die sublinguale Anwendung die einzige wirksame und sichere Art der Anwendung für dieses Arzneimittel ist (siehe Abschnitt 4.4). Die Tablette wird unter die Zunge gelegt und dort belassen, bis sie sich vollständig aufgelöst hat. Die Patienten sollen nicht schlucken und keine Nahrung oder Getränke zu sich nehmen, bis sich die Tablette vollständig aufgelöst hat.

Eine Dosis kann aus mehreren Bowielone Tabletten unterschiedlicher Stärke zusammengesetzt sein. Diese können entweder alle gleichzeitig oder aufgeteilt auf zwei Teildosierungen angewendet werden. Die zweite Teildosis soll direkt nachdem sich der erste Teil der Dosis aufgelöst hat angewendet werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwere respiratorische Insuffizienz.

Schwere Leberfunktionsstörung.

Akuter Alkoholismus oder Delirium tremens.

Gleichzeitige Anwendung von Opioid-Antagonisten (Naltrexon, Nalmefen) zur Behandlung von Alkohol- oder Opioidabhängigkeit.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch, Missbrauch und Abzweigung zum illegalen Gebrauch

Buprenorphin kann, wie andere legale oder illegale Opioide auch, missbräuchlich oder nicht bestimmungsgemäß angewendet 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 Anwendung 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/Naloxon kann einen Arzneimittelmissbrauch durch den Patienten zur Folge haben, was zu Überdosierung oder Behandlungsabbruch führen kann. Ein Patient, der eine zu niedrige Dosis Buprenorphin/Naloxon erhält, könnte auf unkontrollierte Entzugssymptome weiterhin mit der Selbstbehandlung mit Opioiden, Alkohol oder sonstigen Sedativa/Hypnotika, wie zum Beispiel Benzodiazepinen, reagieren.

Um das Risiko eines nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs, Missbrauchs und des Abzweigens zum illegalen Gebrauch zu minimieren, sollten die Ärzte bei der Verordnung und Ausgabe von Buprenorphin geeignete Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden, wie z. B. zu Behandlungsbeginn nicht mehrere Dosen gleichzeitig verordnen und dem Bedarf des Patienten angemessene Nachbeobachtungstermine zur klinischen Überwachung durchführen.

Durch die Kombination von Buprenorphin mit Naloxon in Bowielone sollen ein nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch und Missbrauch von Buprenorphin vermieden werden. Da der Naloxon-Bestandteil in Bowielone das Auftreten von Entzugssymptomen bei von Heroin,

Methadon oder sonstigen Opioid-Agonisten abhängigen Personen beschleunigen kann, ist die Wahrscheinlichkeit, dass Bowielone missbräuchlich intravenös oder intranasal angewendet wird, voraussichtlich geringer als bei der alleinigen Gabe von Buprenorphin.

#### 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 angewendet wurde. Todesfälle wurden auch in Zusammenhang mit der gleichzeitigen Anwendung von Buprenorphin und anderen zentral dämpfenden Mitteln, wie z. B. Alkohol oder anderen Opioiden, berichtet. Bei Anwendung von Buprenorphin bei einigen nicht opioidabhängigen Personen, die keine Toleranz gegenüber den Wirkungen von Opioiden haben, kann eine möglicherweise tödliche Atemdepression auftreten.

Dieses Arzneimittel sollte bei Patienten mit Asthma bronchiale oder respiratorischer Insuffizienz (z. B. chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, Cor pulmonale, eingeschränkter Atemreserve, Hypoxie, Hyperkapnie, vorbestehender Atemdepression oder Kyphoskoliose (Verkrümmung der Wirbelsäule mit daraus potentiell resultierender Atemnot)) mit Vorsicht angewendet werden.

Buprenorphin/Naloxon 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, sie nie im Voraus zu öffnen, dieses Arzneimittel für Kinder und andere Haushaltsmitglieder unzugänglich aufzubewahren und es nie vor Kindern einzunehmen. Bei versehentlicher Einnahme oder Verdacht auf Einnahme ist umgehend ein Notdienst zu verständigen.

#### ZNS-dämpfende Wirkung

Buprenorphin/Naloxon kann Benommenheit hervorrufen, insbesondere wenn es zusammen mit Alkohol oder zentral dämpfenden Mitteln (z. B. Benzodiazepinen, Tranquilizern, Sedativa oder Hypnotika) eingenommen wird (siehe Abschnitte 4.5 und 4.7).

#### Risiken bei gleichzeitiger Anwendung von Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin/Naloxon und Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken sollte die gleichzeitige Verordnung mit solchen Sedativa Patienten vorbehalten bleiben, denen keine anderen Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. Wenn entschieden wird, Buprenorphin/Naloxon zusammen mit Sedativa zu verordnen, sollte die niedrigste wirksame Dosis der Sedativa angewendet werden und die Behandlungsdauer sollte möglichst kurz sein.

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung beobachtet werden. Diesbezüglich wird dringend empfohlen, Patienten und deren Betreuungspersonen darüber zu informieren, dass sie auf diese Symptome achten müssen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Serotonin Syndrom

Die gleichzeitige Anwendung von Bowielone 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 Serotonin Syndrom, 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 Serotonin Syndroms 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.

#### Abhängigkeit

Buprenorphin wirkt am  $\mu$  (my)-Opioidrezeptor partiell agonistisch. Eine Dauertherapie führt zur Abhängigkeit vom Opioidtyp. Tierexperimentelle Studien und die klinische Erfahrung haben gezeigt, dass Buprenorphin zur Abhängigkeit führen kann, wobei diese Abhängigkeit jedoch nicht so stark ausgeprägt ist wie bei einem vollen Agonisten, z. B. Morphin.

Ein plötzliches Absetzen der Behandlung wird nicht empfohlen, da dies zu einem Entzugssyndrom führen kann, das möglicherweise auch verzögert eintritt.

#### 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 Berichten von Leberversagen, Lebernekrose, hepatorenalem Syndrom, 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, die gleichzeitige Anwendung von anderen potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln) oder ein fortbestehender intravenöser Drogenmissbrauch ursächlich sein oder dazu beitragen. Vor der Verordnung von Buprenorphin/Naloxon und während der Therapie müssen diese zugrundeliegenden Faktoren berücksichtigt werden.

Bei Verdacht auf ein hepatisches Ereignis ist eine weitergehende biologische und ätiologische Abklärung 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.

#### Beschleunigt einsetzendes Opioidentzugssyndrom

Zu Beginn der Behandlung mit Buprenorphin/Naloxon muss sich der Arzt über das partiell agonistische Wirkungsprofil von Buprenorphin im Klaren sein, und dass es 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 angewendet wird. Die Patienten sollten in der Umstellungsphase von Buprenorphin oder Methadon auf Buprenorphin/Naloxon genau beobachtet werden, da von Entzugssymptomen berichtet wurde. Zur Verhinderung eines beschleunigten Entzugs sollte die Einleitung mit Buprenorphin/Naloxon erfolgen, wenn objektive Anzeichen von Entzug vorliegen (siehe Abschnitt 4.2).

Entzugssymptome können auch mit einer suboptimalen Dosierung verbunden sein.

#### Leberfunktionsstörung

Der Einfluss einer beeinträchtigten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Buprenorphin und Naloxon wurde in einer Anwendungsbeobachtungsstudie untersucht. Sowohl Buprenorphin als auch Naloxon werden extensiv in der Leber metabolisiert, und bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung wurden erhöhte Plasmaspiegel von Buprenorphin und Naloxon im Vergleich zu gesunden Personen festgestellt. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome eines beschleunigten Opioid-Entzugs- oder einer durch erhöhte Naloxon- und/oder Buprenorphin-Spiegel verursachten Toxizität oder Überdosierung überwacht werden.

Es wird empfohlen, vor Therapiebeginn Leberfunktionstests zur Ermittlung der Ausgangswerte durchzuführen und den Virushepatitis-Status zu dokumentieren. Patienten, die positiv auf eine Virushepatitis getestet werden, Begleitmedikation erhalten (siehe Abschnitt 4.5) und/oder an einer vorbestehenden Leberfunktionsstörung leiden, haben ein größeres Risiko für einen Leberschaden. Es wird eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Buprenorphin/Naloxon sollten bei Patienten mit mittelschwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2). Die Anwendung von Buprenorphin/Naloxon ist bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### Nierenfunktionsstörung

Die Ausscheidung über die Niere kann verzögert sein, da 30 % der angewendeten Dosis renal eliminiert werden. Die Metaboliten von Buprenorphin akkumulieren bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Bei der Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

#### CYP3A4-Hemmer

Arzneimittel, die das Enzym CYP3A4 hemmen, können zu erhöhten Buprenorphin-Konzentrationen führen. Daher kann eine Reduzierung der Buprenorphin/Naloxon-Dosis erforderlich sein. Bei Patienten, die bereits mit CYP3A4-Hemmern behandelt werden, sollte die Dosistitration von Buprenorphin/Naloxon vorsichtig erfolgen, da bei diesen Patienten eine geringere Dosis ausreichend sein kann (siehe Abschnitt 4.5).

#### 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.

#### Klasseneffekte

Opioide können bei ambulant behandelten Patienten eine orthostatische Hypotonie verursachen.

Opioide können zu einem erhöhten Liquordruck führen, der Krampfanfälle verursachen kann, so dass Opioide bei Patienten mit Kopfverletzungen, intrakraniellen Läsionen, anderen Zuständen mit möglicher Erhöhung des Liquordrucks oder Krampfanfällen in der Krankengeschichte mit Vorsicht anzuwenden sind.

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

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

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

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

Bei der Anwendung von Opioiden bei älteren oder geschwächten Patienten ist Vorsicht geboten.

Die gleichzeitige Einnahme von Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) kann, ausgehend von der Erfahrung mit Morphin, zu einer Verstärkung der Wirkung von Opioiden führen (siehe Abschnitt 4.5).

### Sonstige Bestandteile

Bowelone enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Bowelone enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro sublingualer Tablette, d.h. im Wesentlichen "natriumfrei".

### Kinder und Jugendliche

Anwendung bei Jugendlichen (15-<18 Jahre)

Aufgrund mangelnder Daten für Jugendliche (Alter 15-<18 Jahre) sollten Patienten dieser Altersgruppe während der Therapie engmaschiger überwacht werden.

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

Buprenorphin/Naloxon sollte nicht zusammen angewendet werden mit:

- alkoholischen Getränken oder alkoholhaltigen Arzneimitteln, da Alkohol die sedierende Wirkung von Buprenorphin verstärkt (siehe Abschnitt 4.7).

Es ist Vorsicht geboten bei der Anwendung von Bowelone zusammen mit:

- Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln:  
Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden mit Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln erhöht wegen einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und. Die Dosis und Dauer der Anwendung begleitender Sedativa sind zu begrenzen (siehe Abschnitt 4.4). Die Patienten sind zu warnen, dass es extrem gefährlich ist, nicht verordnete Benzodiazepine gleichzeitig mit diesem Arzneimittel einzunehmen.  
Die Patienten sind außerdem darauf hinzuweisen, dass Benzodiazepine zusammen mit diesem Arzneimittel nur auf Anweisung ihres Arztes eingenommen werden dürfen (siehe Abschnitt 4.4).  
Zu den Arzneimitteln, die das Zentralnervensystem (ZNS) beeinflussen, zählen unter anderem andere Opioide, Anxiolytika, Hypnotika, Sedativa (einschließlich Benzodiazepinen), Antidepressiva, Neuroleptika, Antihistaminika und Antiemetika.
- anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln, anderen Opioidderivaten (z. B. Methadon, Analgetika und Antitussiva), bestimmten Antidepressiva, sedativen H1-Rezeptorantagonisten, Barbituraten, anderen Anxiolytika als Benzodiazepinen, Neuroleptika, Clonidin und verwandten Substanzen. Diese Kombinationen verstärken die dämpfende Wirkung auf das zentrale Nervensystem. Aufgrund der herabgesetzten Aufmerksamkeit kann es gefährlich sein, Fahrzeuge zu führen und Maschinen zu bedienen.
- Zudem kann es schwierig sein, eine ausreichende Analgesie zu erreichen, wenn bei Patienten, die Buprenorphin/Naloxon erhalten, ein Opioid-Vollagonist angewendet 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.
- Serotonerge Arzneimittel wie MAO-Hemmer, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors, SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (Serotonin Norepinephrine Re-Uptake Inhibitors, SNRI) oder trizyklische Antidepressiva, da das Risiko eines Serotoninsyndroms, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, erhöht ist (siehe Abschnitt 4.4).

- Naltrexon und Nalmefen sind Opioid-Antagonisten, die die pharmakologischen Wirkungen von Buprenorphin blockieren können. Von einer gleichzeitigen Anwendung während einer Behandlung mit Buprenorphin/Naloxon ist wegen der potenziell gefährlichen Wechselwirkung, die ein plötzliches Auftreten von anhaltenden und starken Symptomen eines Opioidentzugs auslösen kann, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- CYP3A4-Hemmern: In einer Studie zur Wechselwirkung von Buprenorphin mit Ketoconazol (einem starken CYP3A4-Hemmer) wurden erhöhte C<sub>max</sub>- und AUC-Werte (Fläche unter der Kurve) für Buprenorphin (ca. 50 % bzw. 70 %) und zu einem geringeren Grad auch für Norbuprenorphin gemessen. Patienten, die Bowelone erhalten, sind engmaschig zu überwachen und bedürfen bei kombinierter Anwendung mit starken CYP3A4-Hemmern (z. B. den Protease-Hemmern wie Ritonavir, Nelfinavir oder Indinavir oder Antimykotika vom Azol-Typ, z. B. Ketoconazol oder Itraconazol, Makrolidantibiotika) 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/Naloxon zusammen mit CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin) erhalten, engmaschig zu überwachen. Die Buprenorphin- oder CYP3A4-Induktor-Dosis muss gegebenenfalls entsprechend angepasst werden.
- Die gleichzeitige Einnahme von Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) kann, ausgehend von der Erfahrung mit Morphin, zu einer Verstärkung der Wirkung von Opioiden führen.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Buprenorphin/Naloxon bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist unbekannt.

Gegen Ende der Schwangerschaft kann Buprenorphin auch nach kurzer Anwendungsdauer eine Atemdepression beim Neugeborenen hervorrufen. Eine Langzeitanwendung von Buprenorphin während der letzten drei Schwangerschaftsmonate kann zum Entzugssyndrom beim Neugeborenen führen (z. B. Hypertonie, neonataler Tremor, neonatale Agitation, Myoklonus oder Krampfanfälle). 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.

Zudem sollte der Einsatz von Buprenorphin/Naloxon während der Schwangerschaft durch den Arzt sorgfältig überprüft werden. Buprenorphin/Naloxon sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus überwiegt.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Naloxon beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Buprenorphin und dessen Metaboliten werden in die Muttermilch ausgeschieden. Untersuchungen an Ratten haben gezeigt, dass Buprenorphin die Laktation hemmt. Das Stillen sollte deshalb während der Behandlung mit Bowelone unterbrochen werden.

### Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben eine Abnahme der weiblichen Fertilität unter hohen Dosen gezeigt (systemische Exposition > 2,4-Fache der Exposition des Menschen bei der empfohlenen Höchstdosis von 24 mg Buprenorphin, basierend auf den AUC-Werten). Siehe Abschnitt 5.3.

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

Buprenorphin/Naloxon hat geringen bis moderaten 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, Fahrzeuge zu führen oder gefährliche Maschinen zu bedienen, da Buprenorphin/Naloxon ihre diesbezüglichen Fähigkeiten beeinträchtigen kann.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 1 enthält eine Zusammenfassung der aus zulassungsrelevanten klinischen Prüfungen gemeldeten Nebenwirkungen, in denen 342 von 472 Patienten (72,5 %) Nebenwirkungen meldeten sowie Nebenwirkungen, die während der Überwachung nach dem Inverkehrbringen gemeldet wurden.

Die Häufigkeit möglicher Nebenwirkungen, die unten aufgeführt sind, wird gemäß folgender Konvention definiert:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 1: Therapiebedingte Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach Markteinführung zu Buprenorphin/Naloxon berichtet wurden**

<b>Systemorgan- klasse</b>	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Nicht bekannt</b>
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>		Grippe Infektion Pharyngitis Rhinitis	Harnwegsinfektion Vaginalinfektion	
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>			Anämie Leukozytose Leukopenie Lymphadenopathie Thrombozytopenie	

<b>Systemorgan- klasse</b>	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Nicht bekannt</b>
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>			Überempfindlich- keit	Anaphylaktischer Schock
<i>Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen</i>			Verminderter Ap- petit Hyperglykämie Hyperlipidämie Hypoglykämie	
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Schlaflosigkeit	Angst Depression Verminderte Li- bido Nervosität Denken anomal	Abnorme Träume Agitiertheit Apathie Depersonalisation Arzneimittel- /Drogenabhängig- keit Euphorische Stim- mung Feindseligkeit	Halluzinationen
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Kopfschmerz	Migräne Vertigo Hypertonie Parästhesie Somnolenz	Amnesie Hyperkinesie Krampfanfall Sprachstörung Tremor	Hepatische En- zephalopathie Synkope
<i>Augen- erkrankungen</i>		Amblyopie Erkrankung des Tränenapparats	Konjunktivitis Miosis	
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>				Vertigo
<i>Herz- erkrankungen</i>			Angina pectoris Bradykardie Myokardinfarkt Palpitationen Tachykardie	
<i>Gefäß- erkrankungen</i>		Hypertonie Vasodilatation	Hypotonie	Orthostasesyn- drom
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		Husten	Asthma Dyspnoe Gähnen	Bronchospasmus Atemdepression
<i>Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts</i>	Obstipation Übelkeit	Abdominal- schmerz Diarrhoe Dyspepsie Flatulenz Erbrechen	Mundulzeration Zungenverfär- bung	

<b>Systemorgan- klasse</b>	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Nicht bekannt</b>
<i>Leber- und Gallen- erkrankungen</i>				Hepatitis Akute Hepatitis Ikterus Lebernekrose Hepatorenales Syndrom
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellge- webes</i>	Hyperhidrosis	Pruritus Ausschlag Urtikaria	Akne Alopezie Dermatitis exfolia- tiva Trockene Haut Raumforderung der Haut	Angioödem
<i>Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen</i>		Rückenschmerzen Arthralgie Muskelspasmen Myalgie	Arthritis	
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		Anomalie des Urins	Albuminurie Dysurie Hämaturie Nephrolithiasis Harnretention	
<i>Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse</i>		Erektionsstörung	Amenorrhoe Ejakulationsstörung Menorrhagie Metrorrhagie	
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort</i>	Arzneimittel- entzugssyndrom	Asthenie Brustkorb- schmerz Schüttelfrost Fieber Unwohlsein Schmerz periphere Ödeme	Hypothermie	Arzneimittel- entzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)
<i>Untersuchungen</i>		Anomale Leber- funktionstest Verringertes Gewicht	Kreatinin im Blut erhöht	Transaminasen erhöht
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>		Verletzung	Hitzschlag	

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

- In Fällen intravenösen Missbrauchs von Arzneimitteln sind einige Nebenwirkungen eher auf den Umstand des Missbrauchs als auf das Arzneimittel selbst zurückzuführen; dazu gehören lokale, manchmal septische Reaktionen (Abszess, Zellulitis). Eine potentiell schwerwiegende akute Hepatitis und andere akute Infektionen, wie Pneumonie und Endokarditis, wurden berichtet (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 (siehe Abschnitte 4.2 und 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: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

### Symptome

Das primäre Symptom bei Überdosierung, das eine Intervention erforderlich macht, ist eine Atemdepression in Folge einer Depression des Zentralnervensystems, da diese zum Atemstillstand und zum Tod führen könnte. Zeichen einer Überdosierung können unter anderem Somnolenz, Amblyopie, Miosis, Hypotonie, Übelkeit, Erbrechen und/oder Sprachstörungen sein.

### Behandlung

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

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

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

Wird Naloxon verwendet, ist bei der Festlegung der Behandlungsdauer und der medizinischen Überwachung, die zur Behebung der Auswirkungen einer Überdosis erforderlich sind, die lange Wirkdauer von Buprenorphin zu berücksichtigen. Naloxon kann schneller als Buprenorphin ausgeschieden werden, was zu einem erneuten Auftreten der zuvor kontrollierten Symptome der Buprenorphin-Überdosis führen kann, weshalb eine Dauerinfusion erforderlich sein kann. Wenn keine Infusion möglich ist, kann eine wiederholte Naloxon-Anwendung erforderlich sein. Die intravenösen 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: N07BC51.

### Wirkmechanismus

Buprenorphin ist ein partieller Opioid-Agonist/Antagonist, der an die  $\mu$  und  $\kappa$  (Kappa)-Opioid-Rezeptoren des Gehirns bindet. Seine Wirksamkeit in der Erhaltungstherapie mit Opioiden beruht auf seiner Fähigkeit, langsam reversibel an die  $\mu$ -Opioid-Rezeptoren zu binden, wodurch das Bedürfnis des abhängigen Patienten nach Drogen über einen längeren Zeitraum minimiert werden kann.

Opioidagonistische Ceiling-Effekte wurden im Rahmen klinisch-pharmakologischer Studien bei Opioidabhängigen beschrieben.

Naloxon wirkt antagonistisch an den  $\mu$ -Opioidrezeptoren. Bei oraler oder sublingualer Gabe in den üblichen Dosierungen weist Naloxon bei Patienten unter Opioidentzug aufgrund seines nahezu vollständigen First-Pass-Metabolismus eine geringe oder keine pharmakologische Wirkung auf. Bei intravenöser Anwendung bei Opioidabhängigen führt der Naloxon-Bestandteil in Bowelone jedoch zu ausgeprägten opioidantagonistischen Wirkungen und zu Opioid-Entzugssymptomen, was einen intravenösen Missbrauch verhindert.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Daten zur Wirksamkeit und zur Sicherheit von Buprenorphin/Naloxon stammen hauptsächlich aus einer einjährigen klinischen Studie, die einen 4-wöchigen randomisierten doppelblinden Vergleich von Buprenorphin/Naloxon, Buprenorphin und einem Placebo und im Anschluss daran eine 48-wöchige Studie zur Sicherheit von Buprenorphin/Naloxon beinhaltete. In dieser Studie wurden 326 heroinabhängige Patienten randomisiert und erhielten entweder Buprenorphin/Naloxon 16 mg täglich oder Buprenorphin 16 mg täglich oder ein Placebo. Patienten, die einer der Verumgruppen zugewiesen wurden, erhielten zu Beginn der Therapie 8 mg Buprenorphin an Tag 1, danach 16 mg (zwei 8-mg-Tabletten) Buprenorphin an Tag 2. An Tag 3 wurden die Patienten, die der Buprenorphin/Naloxon-Gruppe zugewiesen worden waren, auf die Kombinationstablette umgestellt. Die Patienten kamen zur Ausgabe der Dosis und zur Beurteilung der Wirksamkeit täglich in die Klinik (Montag bis Freitag).

Für die Wochenenden wurden Take-Home-Dosen ausgegeben. Primärer Vergleichswert der Studie war die Beurteilung der individuellen Wirksamkeit von Buprenorphin und Buprenorphin/Naloxon versus Placebo. Der prozentuale Anteil der dreimal wöchentlich entnommenen Urinproben, die im Hinblick auf Nicht-Studien-Opiode negativ waren, war sowohl für Buprenorphin/Naloxon versus Placebo ( $P < 0,0001$ ) als auch für Buprenorphin versus Placebo ( $P < 0,0001$ ) statistisch signifikant höher.

In einer doppelblinden, doppelt placebokontrollierten Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Buprenorphin-Ethanol-Lösung mit einem Vollagonisten als Verumkontrolle wurden 162 Patienten randomisiert und der Behandlung mit Buprenorphin als Ethanol-Sublinguallösung in einer Dosierung von 8 mg/Tag (diese Dosis entspricht ungefähr einer Dosis von 12 mg/Tag Buprenorphin/Naloxon) oder zwei relativ niedrigen Dosierungen des Verum-Kontrollpräparats zugewiesen (eine dieser Dosierungen war niedrig genug, um als Alternative zum Placebo zu dienen). Die Studie umfasste eine 3- bis 10-tägige Einleitungsphase, eine 16-wöchige Erhaltungsphase und eine 7-wöchige Detoxifikationsphase. Buprenorphin wurde bis Tag 3 auf die Erhaltungsdosis auftitriert. Die Dosistitration des Verum-Kontrollpräparats erfolgte langsamer. Ausgehend von den Patienten, die in Behandlung blieben und vom prozentualen Anteil der dreimal wöchentlich entnommenen Urinproben, die im Hinblick auf Nicht-Studien-Opiode negativ waren, zeigte sich Buprenorphin im Hinblick auf die Fortführung der Therapie durch die Heroinabhängigen und die Reduktion ihres Gebrauchs von Opioiden unter der Therapie wirksamer als das niedrig dosierte Kontrollpräparat. Die Wirksamkeit von Buprenorphin 8 mg täglich war mit der Wirksamkeit des moderat dosierten Verum-Kontrollpräparats vergleichbar, eine Äquivalenz wurde jedoch nicht belegt.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Buprenorphin

#### *Resorption*

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

Die Plasmaspitzenkonzentrationen werden 90 Minuten nach der sublingualen Applikation erreicht. Die Buprenorphin-Plasmaspiegel stiegen mit der sublingual applizierten Dosis von Buprenorphin/Naloxon an. Sowohl die  $C_{max}$ -Werte als auch die AUC von Buprenorphin stiegen mit Erhöhung der Dosis (im Bereich von 4 mg bis 16 mg) an, wobei der Anstieg geringer als dosisproportional ausfiel.

**Tabelle 2: Durchschnittliche pharmakokinetische Parameter von Buprenorphin**

Pharmakokinetische Parameter	Buprenorphin/ Naloxon 4 mg	Buprenorphin /Naloxon 8 mg	Buprenorphin/ Naloxon 16 mg
$C_{max}$ ng/ml	1,84 (39)	3,0 (51)	5,95 (38)
AUC <sub>0-48 Stunden</sub> ng/ml	12,52 (35)	20,22 (43)	34,89 (33)

**Tabelle 3: Veränderungen der pharmakokinetischen Parameter bei sublingual oder buccal angewendetem Buprenorphin/Naloxon Sublingualfilm im Vergleich zur Buprenorphin/Naloxon Sublingualtablette**

Dosierung	Pharmakokinetische Parameter	Anstieg bei Buprenorphin			Pharmakokinetische Parameter	Anstieg bei Naloxon		
		Sublingual angewendeter Film im Vergleich zur Sublingualtablette	Buccal angewendeter Film im Vergleich zur Sublingualtablette	Buccal angewendeter Film im Vergleich zum sublingual angewandten Film		Sublingual angewendeter Film im Vergleich zur Sublingualtablette	Buccal angewendeter Film im Vergleich zur Sublingualtablette	Buccal angewendeter Film im Vergleich zum sublingual angewandten Film
1 × 2mg/ 0,5mg	$C_{max}$	22 %	25 %	-	$C_{max}$	-	-	-
	AUC <sub>0-last</sub>	-	19 %	-	AUC <sub>0-last</sub>	-	-	-
2 × 2mg/ 0,5mg	$C_{max}$	-	21 %	21 %	$C_{max}$	-	17 %	21 %
	AUC <sub>0-last</sub>	-	23 %	16 %	AUC <sub>0-last</sub>	-	22 %	24 %
1 × 8mg/ 2mg	$C_{max}$	28 %	34 %	-	$C_{max}$	41 %	54 %	-
	AUC <sub>0-last</sub>	20 %	25 %	-	AUC <sub>0-last</sub>	30 %	43 %	-
1 × 12mg /3mg	$C_{max}$	37 %	47 %	-	$C_{max}$	57 %	72 %	9 %
	AUC <sub>0-last</sub>	21 %	29 %	-	AUC <sub>0-last</sub>	45 %	57 %	-
1 × 8mg/ 2mg plus 2 × 2mg/ 0,5mg	$C_{max}$	-	27 %	13 %	$C_{max}$	17 %	38 %	19 %
	AUC <sub>0-last</sub>	-	23 %	-	AUC <sub>0-last</sub>	-	30 %	19 %

Anmerkung Nr. 1. ‘-’ repräsentiert keine Veränderung, wenn die 90 %-Konfidenzintervalle für die geometrischen Mittelwertquotienten der  $C_{max}$ - und AUC<sub>0-last</sub>-Werte innerhalb des Bereichs 80 % bis 125 % liegen.

Anmerkung Nr. 2. Für den Sublingualfilm der Stärke 4 mg/1 mg liegen keine Daten vor; er ist in seiner Zusammensetzung proportional zum Sublingualfilm der Stärke 2 mg/0,5 mg und hat die gleiche Größe wie 2 Sublingualfilme der Stärke 2 mg/0,5 mg.

#### *Verteilung*

Auf die Resorption von Buprenorphin folgt eine rasche Verteilungsphase (die Distributionshalbwertszeit beträgt 2 bis 5 Stunden).

Buprenorphin ist stark lipophil, was zu einer raschen Penetration der Blut-Hirn-Schranke führt. Buprenorphin wird zu etwa 96 % an Protein gebunden und zwar vorwiegend an Alpha- und Beta-Globulin.

### *Biotransformation*

Die Metabolisierung von Buprenorphin erfolgt in erster Linie durch N-Dealkylierung mithilfe von CYP3A4 in den Lebermikrosomen. Das Stammolekül und der dealkylierte Hauptmetabolit Norbuprenorphin unterliegen anschließend einer Glukuronidierung. Norbuprenorphin bindet in vitro an Opioidrezeptoren; es ist jedoch nicht bekannt, ob Norbuprenorphin zur Gesamtwirkung von Buprenorphin/Naloxon beiträgt.

### *Elimination*

Die Elimination von Buprenorphin verläuft bi- oder tri-exponentiell und hat eine mittlere Eliminationshalbwertszeit aus dem Plasma von 32 Stunden.

Buprenorphin wird durch biliäre Exkretion der glukuronidierten Metaboliten über die Fäzes ausgeschieden (zu etwa 70 %), der Rest wird über den Urin (zu etwa 30 %).

### *Linearität/Nicht-Linearität*

Die  $C_{\max}$  und AUC von Buprenorphin stiegen mit ansteigender Dosis (im Bereich von 4 bis 16 mg) linear an, auch wenn der Anstieg nicht direkt dosisproportional war.

## Naloxon

### *Resorption und Verteilung*

Nach sublingualer Anwendung von Buprenorphin/Naloxon sind die Naloxon-Plasmakonzentrationen niedrig und nehmen schnell ab. Die mittleren Spitzenkonzentrationen von Naloxon im Plasma waren zu niedrig, um die Dosisproportionalität beurteilen zu können.

Es wurde kein Einfluss von Naloxon auf die Pharmakokinetik von Buprenorphin festgestellt, und sowohl Buprenorphin-Sublingualtabletten als auch der Buprenorphin/Naloxon-Sublingualfilm führten zu vergleichbaren Plasmakonzentrationen von Buprenorphin.

### *Verteilung*

Naloxon wird zu etwa 45 % an Protein, vorwiegend Albumin, gebunden.

### *Biotransformation*

Naloxon wird in der Leber, vorwiegend durch Glukuronidierung, metabolisiert und über den Urin ausgeschieden. Naloxon unterliegt einer direkten Glukuronidierung zu Naloxon-3-Glukuronid sowie einer N-Dealkylierung und Reduktion der 6-Oxo-Gruppe.

### *Elimination*

Naloxon wird über den Urin ausgeschieden und die mittlere Plasma-Eliminationshalbwertszeit reicht von 0,9 bis 9 Stunden.

## Besondere Patientengruppen

### *Ältere Patienten*

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten zu älteren Patienten vor.

### *Nierenfunktionsstörung*

Die renale Eliminierung spielt bei der Gesamtklearance von Buprenorphin/Naloxon eine relativ geringe Rolle (~ 30 %). Ausgehend von der Nierenfunktion ist keine Dosismodifikation erforderlich. Vorsicht ist jedoch bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung geboten (siehe Abschnitt 4.3).

### *Leberfunktionsstörung*

Die Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Buprenorphin und Naloxon wurde in einer Anwendungsbeobachtungsstudie untersucht.

Tabelle 4 fasst die Ergebnisse einer klinischen Studie zusammen, in der die Bioverfügbarkeit von Buprenorphin und Naloxon nach Anwendung einer Sublingualtablette von 2,0/0,5 mg Buprenorphin/Naloxon bei gesunden Probanden und bei Patienten mit unterschiedlichen Graden von Leberfunktionsstörungen untersucht wurde.

<b>Tabelle 4: Auswirkung einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetischen Parameter von Buprenorphin und Naloxon nach der Anwendung von Buprenorphin/Naloxon (Veränderung im Vergleich zu gesunden Probanden)</b>			
<b>Pharmakokinetische Parameter</b>	<b>Leichte Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Stadium A) (n=9)</b>	<b>Mittelschwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Stadium B) (n=8)</b>	<b>Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Stadium C) (n=8)</b>
<b>Buprenorphin</b>			
C <sub>max</sub>	1,2fache-Erhöhung	1,1fache-Erhöhung	1,7fache-Erhöhung
AUC <sub>last</sub>	Vergleichbar zur Kontrollgruppe	1,6fache-Erhöhung	2,8fache-Erhöhung
<b>Naloxon</b>			
C <sub>max</sub>	Vergleichbar zur Kontrollgruppe	2,7fache-Erhöhung	11,3fache-Erhöhung
AUC <sub>last</sub>	0,2fache-Erhöhung	3,2fache-Erhöhung	14,0fache-Erhöhung

Insgesamt wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ein Buprenorphin-Anstieg im Blutplasma um das Dreifache verzeichnet, während der Naloxon-Spiegel im Blutplasma bei schwerer Leberfunktionsstörung 14-fach erhöht war.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Kombination von Buprenorphin und Naloxon ist in tierexperimentellen Studien auf akute Toxizität und auf Toxizität bei wiederholter Dosierung (bis zu 90 Tage bei Ratten) untersucht worden. Eine synergistische Erhöhung der Toxizität ist nicht beobachtet worden. Nebenwirkungen basierten auf der bekannten pharmakologischen Aktivität von Opioidagonisten und/oder -antagonisten.

Die Kombination (4:1) von Buprenorphinhydrochlorid und Naloxonhydrochlorid erwies sich in einem bakteriellen Mutationsassay (Ames-Test) als nicht mutagen und in einem zytogenetischen In-vitro-Assay mit Humanlymphozyten bzw. in einem intravenösen Mikronucleus-Test bei der Ratte als nicht klastogen.

Reproduktionsstudien mit oraler Gabe von Buprenorphin und Naloxon im Verhältnis von 1:1 deuteten darauf hin, dass bei Ratten unter allen Dosen bei maternaler Toxizität Embryoletalität auftrat. Die geringste untersuchte Dosis repräsentierte die Exposition des 1-Fachen für Buprenorphin und des 5-Fachen für Naloxon der auf einer mg/m<sup>2</sup>-Basis berechneten maximalen therapeutischen Dosis für den Menschen. Bei Kaninchen wurde keine Entwicklungstoxizität bei maternal toxischen Dosen beobachtet. Ferner ist weder bei Ratten noch bei Kaninchen Teratogenität beobachtet worden. Eine peri-postnatale Studie mit Buprenorphin/Naloxon wurde nicht durchgeführt. Die orale Verabreichung von hohen Buprenorphin-Dosen an das Muttertier während der Gestation und Laktation führte jedoch zu Geburtsschwierigkeiten (möglicherweise infolge der sedierenden Wirkung von Buprenorphin), hoher neonataler Mortalität und einer leichten Verzögerung bei der Ausbildung bestimmter neurologischer Funktionen (Aufrichtungs- und Schreckreflex) bei neugeborenen Ratten.

Die Verabreichung von Buprenorphin im Futter in Dosierungen von 500 ppm und darüber führte bei Ratten zu einer Verringerung der Fertilität, die sich in niedrigeren Konzeptionsraten bei den Weibchen äußerte. Eine Dosis von 100 ppm im Futter (die geschätzte Exposition betrug für Buprenorphin etwa das 2,4-Fache der Humandosis von 24 mg Buprenorphin/Naloxon, basierend auf der AUC; die Naloxon-Plasmaspiegel lagen unter der Nachweisgrenze für Ratten) beeinträchtigte die Fertilität der Weibchen nicht.

Eine Kanzerogenitätsstudie mit Buprenorphin/Naloxon wurde bei Ratten in Dosierungen von 7, 30 und 120 mg/kg/Tag durchgeführt. Die geschätzte Exposition betrug hier das 3- bis 75-Fache einer sublingualen Tagesdosis von 16 mg beim Menschen (berechnet auf mg/m<sup>2</sup>-Basis). In allen Dosierungsgruppen wurde ein statistisch signifikanter Anstieg der Inzidenz benignen interstitieller Hodenadenome (Leydigzell-Tumor) festgestellt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Lactose-Monohydrat  
Mannitol (Ph.Eur.)  
Maisstärke  
Povidon K30  
Citronensäure  
Natriumcitrat (Ph.Eur.)  
Limonen-Aroma  
Zitronen-Aroma, Pulver  
Acesulfam-Kalium  
Natriumstearylformurat (Ph.Eur.)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Kindergesicherte Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen aus PA/Al/PVC mit abziehbarer Folie aus Al/PET.

Packungsgrößen: 7x1, 28x1 und 49x1 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 beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Ethypharm  
194, Bureaux de la Colline, Bâtiment D  
92213 Saint-Cloud Cedex  
Frankreich

Mitvertrieb:  
ETHYPHARM GmbH  
Mittelstraße 5/5a  
12529 Schönefeld  
Deutschland  
Tel.: 030 634 99 393  
Fax: 030 634 99 395

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Bowelone 2 mg/0,5 mg Sublingualtabletten  
98950.00.00

Bowelone 8 mg/2 mg Sublingualtabletten  
98951.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 17 Oktober 2017  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22 Februar 2022

## **10. STAND DER INFORMATION**

September 2023

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel