

**Buprenorphin Ethypharm 0,4 mg Sublingualtabletten**  
**Buprenorphin Ethypharm 2 mg Sublingualtabletten**  
**Buprenorphin Ethypharm 8 mg Sublingualtabletten**



## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Buprenorphin Ethypharm 0,4 mg Sublingualtabletten

Buprenorphin Ethypharm 2 mg Sublingualtabletten

Buprenorphin Ethypharm 8 mg Sublingualtabletten

Wirkstoff:

Buprenorphinhydrochlorid

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Buprenorphin Ethypharm 0,4 mg Sublingualtabletten:

Eine Sublingualtablette enthält 0,4 mg Buprenorphin (als 0,432 mg Buprenorphinhydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil:

Eine Tablette enthält 18,73 mg Lactose.

Buprenorphin Ethypharm 2 mg Sublingualtabletten:

Eine Sublingualtablette enthält 2 mg Buprenorphin (als 2,16 mg Buprenorphinhydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil:

Eine Tablette enthält 31,43 mg Lactose.

Buprenorphin Ethypharm 8 mg Sublingualtabletten:

Eine Sublingualtablette enthält 8 mg Buprenorphin (als 8,64 mg Buprenorphinhydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil:

Eine Tablette enthält 29,36 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Sublingualtablette.

Buprenorphin Ethypharm 0,4 mg Sublingualtabletten:

Weißer, runder, bikonvexer, unbeschichteter Tablette mit der Prägung „→“ auf einer Seite.

Buprenorphin Ethypharm 2 mg Sublingualtabletten:

Weißer, runder, bikonvexer, unbeschichteter Tablette mit der Prägung „2“ auf der einen Seite und „→“ auf der anderen Seite.

Buprenorphin Ethypharm 8 mg Sublingualtabletten:

Weißer, runder, bikonvexer, unbeschichteter Tablette mit der Prägung „8“ auf der einen Seite und „→“ auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Buprenorphin Ethypharm Sublingualtabletten\* sind zur Substitutionstherapie bei Opioidabhängigkeit im Rahmen medizinischer, sozialer und psychotherapeutischer Maßnahmen bestimmt.

Buprenorphin Ethypharm Sublingualtabletten sind zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen über 15 Jahren bestimmt, die einer Suchtbehandlung zugestimmt haben.

\*) Diese Bezeichnung steht für Buprenorphin Ethypharm 0,4 mg Sublingualtabletten, Buprenorphin Ethypharm 2 mg Sublingualtabletten und Buprenorphin Ethypharm 8 mg Sublingualtabletten.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Als partieller Opioid-Agonist/-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 Ethypharm Sublingualtabletten sollten unter Aufsicht eines Arztes verabreicht 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 Ethypharm Sublingualtabletten 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 niedrigste mögliche Erhaltungsdosis anzustreben ist.

Zur Substitutionsbehandlung mit Buprenorphin Ethypharm Sublingualtabletten stehen drei Dosierungsstärken zur Verfügung (Buprenorphin Ethypharm Sublingualtabletten 0,4 mg / 2 mg / 8 mg):

Buprenorphin Ethypharm 0,4 mg Sublingualtabletten ist zur individuellen Feindosierung und Dosisanpassung, insbesondere zu Behandlungsbeginn und Behandlungsende vorgesehen.

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

Buprenorphin Ethypharm 8 mg Sublingualtabletten ist für die höherdosierte Erhaltungsphase vorgesehen.

*Besondere Vorsichtsmaßnahmen vor Einleitung der Therapie:*

Vor Einleitung der Therapie sollten die Leberfunktionswerte und

**Buprenorphin Ethypharm 0,4 mg Sublingualtabletten**  
**Buprenorphin Ethypharm 2 mg Sublingualtabletten**  
**Buprenorphin Ethypharm 8 mg Sublingualtabletten**



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 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 erst dann erfolgen, wenn objektive und eindeutige Anzeichen eines Entzugs vorliegen (z. B. kann eine Punktzahl, die eine leichte bis mäßige Entzugssymptomatik auf der validierten Clinical Opioid Withdrawal Scale (COWS) anzeigt, als Richtwert verwendet werden):

- Bei heroinabhängigen oder von kurzwirksamen Opioiden abhängigen Patienten sollte die erste Dosis Buprenorphin Ethypharm Sublingualtabletten 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 Buprenorphintherapie auf maximal 30 mg/Tag reduziert werden. Bei Einleitung einer Buprenorphin Ethypharm Sublingualtabletten-Therapie ist die lange Halbwertszeit von Methadon zu berücksichtigen. Die erste Dosis Buprenorphin Ethy-

pharm Sublingualtabletten sollte erst beim Auftreten von Entzugserscheinungen, frühestens jedoch 24 Stunden nachdem der Patient zuletzt Methadon eingenommen hat, verabreicht werden. Buprenorphin kann bei methadonabhängigen Patienten das Auftreten von Entzugssymptomen beschleunigen.

*Anfangsdosierung:*

Die Initialdosis beträgt 0,8 mg (entsprechend 2 Buprenorphin Ethypharm 0,4 mg Sublingualtabletten) bis 4 mg Buprenorphin (entsprechend 2 Buprenorphin Ethypharm 2 mg Sublingualtabletten) als tägliche Einzeldosis.

*Opioidabhängige Patienten ohne vorherige Entzugsbehandlung:*

Buprenorphin Ethypharm Sublingualtabletten wird frühestens 4 Stunden nach der letzten Anwendung des Opioids oder bei den ersten Entzugserscheinungen sublingual verabreicht.

*Dosisanpassung und Erhaltungsdosis:*

Die Dosis von Buprenorphin sollte entsprechend der klinischen Wirkung beim einzelnen Patienten zunehmend erhöht werden und darf eine maximale tägliche Einzeldosis von 24 mg Buprenorphin (entsprechend 3 Sublingualtabletten Buprenorphin Ethypharm 8 mg Sublingualtabletten) nicht überschreiten. Eine Dosiseinstellung 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 Ethypharm Sublingualtabletten abhängig von der Dosierung 48 bis 72 Stunden anhalten. Nach Er-

reichen 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 Dosiseinstellung 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 Buprenorphindosis muss der Beigebruch 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 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Buprenorphin bei alternierender Gabe jeden 2. Tag in Dosen von 8 bis 34 mg/70 kg Körpergewicht Buprenorphinlösung sublingual bzw. bei alternierender Gabe für ein 3-Tagesintervall in Dosen von 12 bis 44 mg/70 kg Körpergewicht Buprenorphinlösung 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

**Buprenorphin Ethypharm 0,4 mg Sublingualtabletten**  
**Buprenorphin Ethypharm 2 mg Sublingualtabletten**  
**Buprenorphin Ethypharm 8 mg Sublingualtabletten**



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 Buprenorphindosis können komplex sein. Eine Reduktion der Dosis von Buprenorphin Ethypharm Sublingualtabletten wird in den Fällen empfohlen, in denen Patienten Zeichen und Symptome einer übermäßigen Buprenorphin-Wirkung, die durch Beschwerden wie „sich komisch fühlen“, schlechte Konzentrationsfähigkeit, Schläfrigkeit und möglicherweise Schwindelgefühl im Stehen gekennzeichnet ist, zeigen.

*Buprenorphin-Entzug:*

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

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

*Behandlungsziele und Absetzen der Behandlung*

Vor Beginn der Behandlung mit Buprenorphin Ethypharm Sublingualtabletten sollte eine Behandlungsstrategie, einschließlich der Behandlungsdauer und der Behandlungsziele gemeinsam mit dem Patienten vereinbart werden. Während der Behandlung sollte ein häufiger Kontakt zwischen Arzt und Patient stattfinden, um die Notwendigkeit einer fort-

gesetzten Behandlung zu beurteilen, die Beendigung der Behandlung in Erwägung zu ziehen und die Dosis bei Bedarf anzupassen. Wenn ein Patient die Therapie mit Buprenorphin Ethypharm Sublingualtabletten nicht länger benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten von Entzugssymptomen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4). Die zur Verfügung stehenden Dosierungsstärken von Buprenorphin Ethypharm Sublingualtabletten 0,4 mg, 2 mg und 8 mg Buprenorphin ermöglichen eine schrittweise Reduzierung der Dosis. Nach Beendigung der Buprenorphin-Therapie sind die Patienten zu überwachen, da die Möglichkeit eines Rückfalls besteht.

*Bestimmte Patientengruppen*

*Ältere Patienten*

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Buprenorphin bei älteren Patienten über 65 Jahren liegen keine Daten vor.

*Leberfunktionsstörungen*

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 erhöhte Buprenorphinkonzentration verursachte Toxizität oder Überdosierung überwacht werden. Die Pharmakokinetik von Buprenorphin kann bei Patienten mit Leberfunktionsstörung verändert sein. Daher wird bei Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörung eine niedrigere Anfangsdosis und eine vorsichtige Dosistitration empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Buprenorphin ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

*Nierenfunktionsstörungen*

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

*Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Buprenorphin Ethypharm Sublingualtabletten bei Kindern unter 15 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Buprenorphin Ethypharm Sublingualtabletten sollten bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Sublinguale Anwendung.

Die Anwendung von Buprenorphin Ethypharm Sublingualtabletten erfolgt sublingual. Der Arzt muss den Patienten darüber informieren, dass die sublinguale Anwendung die einzige wirksame und sichere Art der Anwendung darstellt. Die Tablette wird bis zur Auflösung unter der Zunge gehalten. Dies geschieht üblicherweise innerhalb von 5 bis 10 Minuten.

**Buprenorphin Ethypharm 0,4 mg Sublingualtabletten**  
**Buprenorphin Ethypharm 2 mg Sublingualtabletten**  
**Buprenorphin Ethypharm 8 mg Sublingualtabletten**



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 Tablette vollständig aufgelöst hat.

#### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren
- Schwere respiratorische Insuffizienz
- Schwere Leberinsuffizienz
- Akuter Alkoholismus oder Delirium tremens
- Die gleichzeitige Verabreichung von Opioid-Antagonisten (Naltrexon, Nalmefen) für die Behandlung von Alkohol- oder Opioidabhängigkeit.

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

Buprenorphin Ethypharm Sublingualtabletten sind nur für die Behandlung einer Opioidabhängigkeit bestimmt.

##### **Nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch und Missbrauch**

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 ver-

ordnet 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 Ethypharm Sublingualtabletten ist Vorsicht geboten und die Arzneimitteldosis gegebenenfalls herabzusetzen:

##### Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandte Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin Ethypharm und sedierenden Arzneimitteln wie

Benzodiazepinen oder verwandte Arzneimittel kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Buprenorphin Ethypharm zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein.

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

##### Atemdepression

Todesfälle wurden auch in Zusammenhang mit der gleichzeitigen Anwendung von Buprenorphin und anderen zentral dämpfenden Mitteln, z. B. Alkohol und anderen Opioiden, berichtet. Bei Verabreichung von Buprenorphin an nicht opioidabhängige Personen, die keine Toleranz gegenüber den Wirkungen von Opioiden haben, kann eine möglicherweise tödliche Atemdepression auftreten.

Das Arzneimittel sollte bei Patienten mit Asthma bronchiale oder respiratorischer Insuffizienz (z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Cor pulmonale, eingeschränkte Atemreserve, Hypoxie, Hyperkapnie, vorbestehende Atemdepression oder Kyphoskoliose (Verkrümmung der Wirbelsäule mit potenziell resul-

**Buprenorphin Ethypharm 0,4 mg Sublingualtabletten**  
**Buprenorphin Ethypharm 2 mg Sublingualtabletten**  
**Buprenorphin Ethypharm 8 mg Sublingualtabletten**



tierender Atemnot)) mit Vorsicht eingesetzt werden.

Buprenorphin kann bei Kindern und nicht abhängigen Personen bei versehentlicher oder absichtlicher Einnahme zu einer schweren, möglicherweise tödlichen Atemdepression führen. Patienten müssen ermahnt werden, die Blisterpackung an einem sicheren Ort aufzubewahren, die Blisterpackung nie im Voraus zu öffnen, die Blisterpackung für Kinder und andere Haushaltsmitglieder unerreichbar aufzubewahren und dieses Arzneimittel nie vor Kindern einzunehmen. Bei versehentlicher Einnahme oder Verdacht auf Einnahme ist umgehend ein Notdienst zu verständigen.

#### ZNS-Depression

Buprenorphin kann Benommenheit hervorrufen, insbesondere wenn es zusammen mit Alkohol oder zentral dämpfenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen, Tranquilizern, Sedativa oder Hypnotika eingenommen wird (siehe Abschnitt 4.5). Während der Behandlung mit Buprenorphin Ethypharm Sublingualtabletten dürfen keine alkoholischen Getränke oder alkoholhaltigen Arzneimittel eingenommen werden. Die gleichzeitige Anwendung von zentral dämpfenden Arzneimitteln, anderen Opioidderivaten (Analgetika und Antitussiva), bestimmten Antidepressiva, sedativen H<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten, Barbituraten, Anxiolytika, Neuroleptika, Clonidin und verwandten Substanzen erfordert ärztliche Überwachung.

#### Serotoninsyndrom

Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin Ethypharm mit anderen serotonergen Arzneimitteln wie MAO-Hemmern, selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors, SSRI),

Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (Serotonin Norepinephrine Re-Uptake Inhibitors, SNRI) oder trizyklischen Antidepressiva kann zu einem Serotoninsyndrom, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, führen (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn eine gleichzeitige Behandlung mit anderen serotonergen Arzneimitteln klinisch angezeigt ist, wird eine sorgfältige Beobachtung des Patienten empfohlen, insbesondere bei Behandlungsbeginn und Dosiserhöhungen.

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

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

#### Hepatitis und hepatische Ereignisse

In klinischen Studien und in Nebenwirkungsberichten wurden bei Opioidabhängigen Fälle einer akuten 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 oder die gleichzeitige Anwendung von anderen potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln dazu beitragen. Vor der Verordnung von sublingualem Buprenorphin 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 erhöhte Buprenorphinkonzentration verursachte Toxizität oder Überdosierung überwacht werden. Buprenorphin Ethypharm Sublingualtabletten sollten bei Patienten mit mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 und 5.2). Buprenorphin ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung

**Buprenorphin Ethypharm 0,4 mg Sublingualtabletten**  
**Buprenorphin Ethypharm 2 mg Sublingualtabletten**  
**Buprenorphin Ethypharm 8 mg Sublingualtabletten**



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 sich bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Bei der Verabreichung an Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

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.

#### Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

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

Vor Beginn der Behandlung mit Buprenorphin Ethypharm Sublingualtabletten und während der Behandlung sollten die Behandlungsziele und ein Plan für die Beendigung der Behandlung mit dem Patienten vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die Patienten müssen auf Anzeichen eines Suchtverhaltens (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z. B. zu frühe Anfrage nach Folge Rezepten). Hierzu gehört auch die Überprüfung der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und Psychopharmaka (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

#### Schlafbezogene Atmungsstörungen

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

#### Beschleunigt einsetzendes Opioidentzugssyndrom

Zu Beginn der Behandlung mit Buprenorphin Ethypharm Sublingualtabletten 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

**Buprenorphin Ethypharm 0,4 mg Sublingualtabletten**  
**Buprenorphin Ethypharm 2 mg Sublingualtabletten**  
**Buprenorphin Ethypharm 8 mg Sublingualtabletten**



werden, da von Entzugssymptomen berichtet wurde. Zur Verhinderung eines beschleunigten Entzugs von kurz oder lang wirkenden 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

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 er-

höhen 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.

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).

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.

Zum Drogenscreening sollten in regelmäßigen Zeitabständen Urintests durchgeführt werden.

Es ist Vorsicht geboten bei der Anwendung dieses Arzneimittels bei Patienten mit:

- Asthma oder respiratorischer Insuffizienz (Fälle von Atemdepression wurden unter Buprenorphin beschrieben);
- Niereninsuffizienz (20 % der verabreichten Dosis wird renal eliminiert; daher kann die Ausscheidung über die Nieren verlängert sein);
- Leberinsuffizienz (der hepatische Metabolismus von

Buprenorphin kann verändert sein);

- wie bei anderen Opioiden, ist bei der Anwendung von Buprenorphin bei Patienten mit Kopfverletzungen, einem erhöhten Hirndruck, einer Hypotonie, einer Prostatahypertrophie oder einer Harnröhrenstenose Vorsicht geboten.

Jugendliche ab 15 Jahren

Aufgrund mangelnder Daten für Jugendliche (Alter 15-18) sollte Buprenorphin in dieser Altersgruppe nur mit Vorsicht angewendet werden.

Doping

Laborwerte: Sportler müssen sich der Tatsache bewusst werden, dass es durch die Anwendung von Buprenorphin Ethypharm Sublingualtabletten zu positiven „Dopingtests“ kommen kann.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Buprenorphin Ethypharm Sublingualtabletten nicht einnehmen.

**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 Ethypharm Sublingualtabletten zusammen mit:

- Alkoholischen Getränken oder alkoholhaltigen Arzneimitteln: Alkohol verstärkt die sedierende Wirkung von Buprenorphin (siehe Abschnitt 4.7).
- Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel: Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel erhöht

**Buprenorphin Ethypharm 0,4 mg Sublingualtabletten**  
**Buprenorphin Ethypharm 2 mg Sublingualtabletten**  
**Buprenorphin Ethypharm 8 mg Sublingualtabletten**



das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

- Gabapentinoiden:  
Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin und Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin) kann zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung, Koma oder Tod führen (siehe Abschnitt 4.4).
- 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 Patienten, die Buprenorphin erhalten, ein Opioidvollagonist 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.

Buprenorphin Ethypharm sollte bei gleichzeitiger Verabreichung mit folgenden Arzneimitteln vorsichtig angewendet werden:

- Serotonerge Arzneimittel wie MAO-Hemmer, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors, SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (Serotonin-Norepinephrine Re-Uptake Inhibitors, SNRI) oder trizyklische Antidepressiva, da das Risiko eines Serotoninsyndroms, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, erhöht ist (siehe Abschnitt 4.4).
- 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 Buprenorphingabe durch die Antagonisten Naltrexon und Nalmefen blockiert werden.
- CYP3A4-Hemmer:  
In einer Studie zur Wechselwirkung von Buprenorphin mit Ketoconazol (einem starken CYP3A4-Hemmer) wurden erhöhte  $C_{max}$ - und AUC-Werte (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. den Proteasehemmern

Ritonavir, Nelfinavir oder Indinavir oder Antimykotika vom Azol-Typ, z. B. Ketoconazol, Itraconazol oder 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 zusammen mit CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin) erhalten, engmaschig zu überwachen. Die Buprenorphin- oder CYP3A4-Induktor-Dosis muss gegebenenfalls entsprechend angepasst werden.
- Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer):  
Ausgehend von der Erfahrung mit Morphin ist eine Wirkungssteigerung von Opioiden möglich (siehe Abschnitt 4.4). 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). Bei der Vorbehandlung von Patienten mit bestimmten Antidepressiva (MAO-Hemmstoffen) innerhalb der letzten 14 Tage vor der Opioid-Anwendung besteht theoretisch die Möglichkeit für lebensbedrohliche Wechselwirkungen mit Einfluss auf die Hirn-, Atem- und Kreislauf-funktion. Die Kombination soll für bis zu 2 Wochen nach dem Absetzen von MAO-Hemmern vermieden werden.

**Buprenorphin Ethypharm 0,4 mg Sublingualtabletten**  
**Buprenorphin Ethypharm 2 mg Sublingualtabletten**  
**Buprenorphin Ethypharm 8 mg Sublingualtabletten**



- Anticholinergika:  
Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin und Anticholinergika oder Arzneimitteln mit anticholinergischer Wirkung (z. B. trizyklische Antidepressiva, Antihistaminika, Antipsychotika, Muskelrelaxantien, Antiparkinson-Arzneimitteln) kann zu verstärkten anticholinergen Nebenwirkungen führen.
- Kokain:  
Bisher wurde keine erkennbare Wechselwirkung mit Kokain beschrieben, der Substanz, die von Konsumenten verschiedener Drogen am häufigsten zusammen mit Opioiden angewendet wird.

#### 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 Ethypharm Sublingualtabletten dürfen 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. Das potenzielle 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 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 sollte deshalb während der Behandlung mit Buprenorphin Ethypharm Sublingualtabletten unterbrochen werden.

##### Fertilität

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

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

Buprenorphin Ethypharm Sublingualtabletten 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, die eine dämpfende Wirkung auf das zentrale Nervensystem ausüben, angewandt wird (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, Diarrhoe und erhöhten Leberfunktionswerten wurden als schwerwiegend beurteilt.

##### Liste der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) aufgrund einer Buprenorphin-Therapie sind im Folgenden dargestellt. Die Angaben basieren 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  $< 1/10$ )  
gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ )  
selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ )

**Buprenorphin Ethypharm 0,4 mg Sublingualtabletten**  
**Buprenorphin Ethypharm 2 mg Sublingualtabletten**  
**Buprenorphin Ethypharm 8 mg Sublingualtabletten**



sehr selten (<1/10.000)  
 nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Häufigkeit von berichteten Nebenwirkungen bei der Anwendung nach Markteinführung kann nicht bestimmt werden, da sie aus Spontanmeldungen stammen. Folglich wird die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen als „nicht bekannt“ bezeichnet.

**Infektionen und parasitäre Erkrankungen**

*Häufigkeit: Häufig*

Bronchitis, Infektion, Influenza, Pharyngitis, Rhinitis

**Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

*Häufigkeit: Häufig*

Lymphadenopathie

**Erkrankungen des Immunsystems**

*Häufigkeit: Sehr selten*

Anaphylaktischer Schock, angio-neurotisches Ödem (Quincke-Ödem)

**Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

*Häufigkeit: Häufig*

Appetitlosigkeit

**Psychiatrische Erkrankungen**

*Häufigkeit: Sehr häufig*

Schlaflosigkeit

*Häufigkeit: Häufig*

Unruhe, Angst, Depression, Feindseligkeit, Nervosität, Benommenheit, Paranoia, anomales Denken

*Häufigkeit: Gelegentlich*

Halluzination

**Erkrankungen des Nervensystems**

*Häufigkeit: Sehr häufig*

Kopfschmerzen

*Häufigkeit: Häufig*

Vertigo, Schwindel, Hypertonie, Migräne, Parästhesie, Schläfrigkeit, Synkope, Tremor

**Augenerkrankungen**

*Häufigkeit: Häufig*

Lakrimationstörung, Mydriasis

**Herzerkrankungen**

*Häufigkeit: Häufig*

Verlängerung des QT-Intervalls im EKG, Palpitationen

**Gefäßerkrankungen**

*Häufigkeit: Häufig*

Orthostatischer Blutdruckabfall, Vasodilatation

**Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**

*Häufigkeit: Häufig*

Nasenfluss, Husten, Dyspnoe, Gähnen

*Häufigkeit: Gelegentlich*

Atemdepression

*Häufigkeit: Sehr selten*

Bronchospasmus

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

*Häufigkeit: Sehr häufig*

Übelkeit

*Häufigkeit: Häufig*

Obstipation, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Gastrointestinale Störungen, Flatulenz, Zahnerkrankungen, Erbrechen, Bauchschmerzen

*Häufigkeit: Nicht bekannt*

Karies

**Leber- und Gallenerkrankungen**

*Häufigkeit: Gelegentlich*

Lebernekrose, Hepatitis

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

*Häufigkeit: Sehr häufig*

Hyperhidrosis

*Häufigkeit: Häufig*

Hautausschlag

**Skelettmuskulatur-, Bindege-webs- und Knochenerkrankungen**

*Häufigkeit: Häufig*

Arthralgie, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Muskelspasmen, Myalgie, Nackenschmerzen

**Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse**

*Häufigkeit: Häufig*

Dysmenorrhoe

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

*Häufigkeit: Sehr häufig*

Asthenie, Arzneimittelentzugssyndrom, Schmerzen

*Häufigkeit: Häufig*

Brustschmerzen, Schüttelfrost, Unwohlsein, Periphere Ödeme, Pyrexie

Beschreibung weiterer ausgewählter Nebenwirkungen, die nach Markteinführung beobachtet wurden

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

- 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

**Buprenorphin Ethypharm 0,4 mg Sublingualtabletten**  
**Buprenorphin Ethypharm 2 mg Sublingualtabletten**  
**Buprenorphin Ethypharm 8 mg Sublingualtabletten**



beschriebenen Entzugssyndrom ähnlich ist, wenn es angewendet wird, bevor die agonistischen Wirkungen, die ein vor kurzem stattgefundener 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  $\mu$ -Opioidvollagonisten bedingtes Entzugssyndrom. Die Art des Syndroms kann in Abhängigkeit von der Vorgeschichte des Drogenkonsums der Mutter variieren (siehe Abschnitt 4.6)
- Halluzinationen, orthostatische Hypotonie, Synkope, Schwindelgefühl und Arzneimittelabhängigkeit wurden berichtet.

#### Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Buprenorphin Ethypharm Sublingualtabletten kann, auch in therapeutischen Dosen, zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen. Das Risiko für eine Arzneimittel-

abhängigkeit kann je nach individuellen Risikofaktoren des Patienten, Dosierung und Dauer der Opioidbehandlung variieren (siehe Abschnitt 4.4).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

#### Symptome

Besonders bei nichttoleranten 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 in Folge einer Depression des Zentralnervensystems, da diese zum Atemstillstand und zum Tod führen könnte. Zu den ersten Zeichen einer Überdosierung können auch Somnolenz, Amblyopie, Miosis, Hypotension, Übelkeit, Erbrechen

und/oder Sprachstörungen zählen.

#### Behandlung

Es sind allgemeine supportive Maßnahmen einzuleiten, u. a. eine engmaschige Kontrolle der Atem- und Herzfunktionen des Patienten. 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 Opioidvollagonisten 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 Überdosierung 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-Überdosierung 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

**Buprenorphin Ethypharm 0,4 mg Sublingualtabletten**  
**Buprenorphin Ethypharm 2 mg Sublingualtabletten**  
**Buprenorphin Ethypharm 8 mg Sublingualtabletten**



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: 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 Opioiderhaltungstherapie beruht auf seiner langsam reversiblen Bindung an die  $\mu$ -Rezeptoren, die über einen längeren Zeitraum das Bedürfnis des abhängigen Patienten nach Drogen weitgehend reduzieren.

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 Glucuronidierung kommt. Die orale Applikation ist für dieses Medikament daher ungeeignet.

Die Plasmaspitzenkonzentration wird 90 Minuten nach der sublingualen Applikation erreicht. Das Verhältnis von Dosis zu maximaler Plasmakonzentration ist im Dosisbereich zwischen 2 mg und 24 mg Buprenorphin (Sublingual-

tabletten) 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 %.

#### 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 Glucuronidierung 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 tri-exponentiell. Dies ist zum einen auf die Rückresorption von Buprenorphin nach der Hydrolyse des konjugierten Derivats im Darm und zum anderen auf den ausgeprägten lipophilen Charakter des Moleküls zurückzuführen.

#### Exkretion

Buprenorphin wird durch biliäre Exkretion der glucuronidierten Metaboliten hauptsächlich (zu 70 %) über die Fäzes ausgeschieden. Der Rest wird über den Urin ausgeschieden.

#### Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

##### *Leberfunktionsstörung*

In der nachfolgenden Tabelle 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 Nierenfunktionsstörungen unterschiedlichen Schweregrads untersucht wurde.

##### **Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung auf die pharmakokinetischen Parameter von Buprenorphin nach Verabreichung von Buprenorphin/Naloxon (im Unterschied zu gesunden Probanden):**

| PK Parameter                                                                     | C <sub>max</sub>    |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Leichte Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Stadium A) (n=9)                       | 1,2fache Erhöhung   |
| Mittelschwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Stadium B) (n=8)                 | 1,1fache Erhöhung   |
| Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Stadium C) (n=8)                       | 1,7fache Erhöhung   |
| PK Parameter                                                                     | AUC <sub>last</sub> |
| Leichte Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Stadium A) (n=9)                       | ähnlich Kontrolle   |
| Mittelschwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Stadium B) (n=8)                 | 1,6fache Erhöhung   |
| Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Stadium C) (n=8)                       | 2,8fache Erhöhung   |
| Insgesamt erhöhte sich der Buprenorphin-Plasmaspiegel ungefähr um das 3fache bei |                     |

**Buprenorphin Ethypharm 0,4 mg Sublingualtabletten**  
**Buprenorphin Ethypharm 2 mg Sublingualtabletten**  
**Buprenorphin Ethypharm 8 mg Sublingualtabletten**



Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

An Ratten wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität oder die allgemeine Reproduktionsfähigkeit festgestellt. Untersuchungen an Ratten und Kaninchen haben Hinweise auf Fetotoxizität und Postimplantationsverluste ergeben.

Studien an Ratten haben ein vermindertes intrauterines Wachstum, Entwicklungsverzögerungen einiger neurologischer Funktionen 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  
Citronensäure  
Natriumcitrat  
Povidon (K30)  
Natriumstearylumarat

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Buprenorphin Ethypharm 0,4 mg Sublingualtabletten

Nicht über 25°C lagern.

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

Buprenorphin Ethypharm 2 mg Sublingualtabletten, Buprenorphin Ethypharm 8 mg Sublingualtabletten

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus PVC / Aluminium.

Packungsgrößen mit 7, 28, 49, 56 und 70 Sublingualtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Ethypharm SAS  
194, bureaux de la Colline –  
Bâtiment D  
92213 Saint-Cloud cedex  
Frankreich  
Tel.: +33 (0)1 41 12 17 20  
Fax: +33 (0)1 41 12 17 30

### Mitvertrieb

ETHYPHARM GmbH  
Mittelstraße 5/5a  
12529 Schönefeld  
Deutschland  
Tel.: +49 (0) 30 634 99 393  
Fax: +49 (0) 30 634 99 395

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Buprenorphin Ethypharm 0,4 mg Sublingualtabletten: 81909.00.00

Buprenorphin Ethypharm 2 mg Sublingualtabletten: 81910.00.00

Buprenorphin Ethypharm 8 mg Sublingualtabletten: 81911.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 30.11.2010

Datum der Verlängerung der Zulassung: 03.06.2015

## 10. STAND DER INFORMATION

November 2024

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Buprenorphin unterliegt der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung.

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

FI-BUP-0,4-2-8-112024-01