

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Buprenorphin,
Gruppe 1, in Stufe 1

Vom 6. August 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Verfahrensablauf	3
4.	Anlage	6

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Absatz 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
 2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
 3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen
- zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Absatz 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Nach § 35 Absatz 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. Nach § 42 der Arzneimittel-Richtlinie werden die nach § 35 Absatz 1 Satz 2 SGB V festzulegenden Gruppen von Arzneimitteln, für die Festbeträge festgesetzt werden können, sowie die jeweiligen Vergleichsgrößen nach § 35 Absatz 1 Satz 8 SGB V in die Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie aufgenommen.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. August 2024 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Buprenorphin, Gruppe 1“ in Stufe 1 einzuleiten.

In der Anlage IX der AM-RL wird die Festbetragsgruppe „Buprenorphin, Gruppe 1“ in Stufe 1 wie folgt geändert:

„Stufe:	1
Wirkstoff:	Buprenorphin
Festbetragsgruppe Nr.:	1
Status:	verschreibungspflichtig
Gruppenbeschreibung:	Orale Darreichungsformen
Darreichungsformen:	Lyophilisat zum Einnehmen, Sublingualtabletten“

Mit dem vorliegenden Beschluss wird die bestehende Festbetragsgruppe „Buprenorphin, Gruppe 1“ in Stufe 1 daher wie folgt aktualisiert:

- Eingruppierung einer neuen Wirkstärke „Lyophilisat zum Einnehmen“

Die der Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als Anlage beigefügt.

Alle von der Festbetragsgruppe „Buprenorphin, Gruppe 1“ umfassten Arzneimittel enthalten den Wirkstoff Buprenorphin, wobei keine hinreichenden Belege für unterschiedliche, für die

Therapie bedeutsame Bioverfügbarkeiten vorliegen, die gegen die Festbetragsgruppe in der vorliegenden Form sprechen.

Als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Absatz 1 Satz 8 SGB V wird für die vorliegende Festbetragsgruppe der Stufe 1 gemäß 4. Kapitel § 18 Satz 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) die reale Wirkstärke je abgeteilter Einheit bestimmt.

3. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. August 2024 über die Aktualisierung der betreffenden Festbetragsgruppe beraten. Die Beschlussvorlage über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde konsentiert und nach 1. Kapitel § 10 Absatz 1 VerfO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	06.08.2024	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerfO)

Als Frist zur Stellungnahme ist ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Stellungnahmeberechtigte

Nach § 35 Absatz 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Mit Beschluss vom 21. Dezember 2017 (BAnz AT 16.01.2018 B4) hat der Gemeinsame Bundesausschuss beschlossen, in Verfahren zu Festbetragsgruppenbildungen nach § 35 Absatz 1 SGB V im Sinne einer einheitlichen Verfahrenspraxis den nach § 92 Absatz 3a SGB V entsprechend 1. Kapitel § 9 der Verfahrensordnung bestimmten Kreis von Stellungnahmeberechtigten anzuhören.

Daher ist entsprechend § 92 Absatz 3a Satz 1 SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene in Verfahren zu Festbetragsgruppenbildungen nach § 35 Absatz 1 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Der maßgeblichen Spitzenorganisation der Medizinprodukte-Hersteller wird beschränkt auf Richtlinienänderungen bezogen auf sonstige in die Arzneimittelversorgung einbezogene Leistungen nach § 31 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, weshalb vorliegend ein Stellungnahmerecht nicht besteht.

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Pharma Deutschland e. V.	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Schützenstraße 6a	10117 Berlin
Die Arzneimittel-Importeure e. V.	Im Holzhau 8	66663 Merzig
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed)	Reinhardtstr. 29 b	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e.V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wird auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. August 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

4. Anlage

Arzneimittel-Festbeträge

Eingruppierung einer neuen Darreichungsform

Stufe: 1

Festbetragsgruppe	Darreichungsform	Wirkstärke	Packungsgröße	Präparatename	Hersteller
Buprenorphin Gruppe: 1	Lyophilisat zum Einnehmen	2 mg 8 mg (w)	7, 28 7, 28	ESPRANOR	Ethypharm

Anlage

Festbetragsgruppe:

Buprenorphin

Gruppe 1

Gruppenbeschreibung

verschreibungspflichtig

orale Darreichungsformen

Lyophilisat zum Einnehmen, Sublingualtabletten *

Wirkstoff

Buprenorphin

Präparat

ESPRANOR

Hersteller

Ethypharm

Darreichungsform

Lyophilisat zum Einnehmen

Wirkstärke

2 mg (7 St, 28 St)

8 mg (7 St, 28 St)

Packungsgröße

7, 28

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index> .

Buprenorphin**Gruppe: 1****Stufe 1**

verschreibungspflichtig

orale Darreichungsformen



Sublingualtabletten

Wirkstärke	Packungsgröße	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungsgrenzen*
0,2	20	15,90	
0,2	28	18,11	
0,2	50	24,66	
0,2	70	31,07	
0,4	7	13,41	
0,4	20	18,45	
0,4	28	21,86	
0,4	49	31,55	
0,4	50	32,03	
0,4	70	41,97	
2	7	17,12	
2	28	40,59	
2	49	67,50	
4	7	20,36	
4	28	56,74	
4	49	98,52	
8	7	25,35	
8	28	81,85	
8	49	146,67	
12	7	29,46	
12	28	102,52	
12	49	186,38	
16	7	33,08	
16	28	120,80	
16	49	221,42	

*Ebene: Apothekenverkaufspreise gemäß der Arzneimittelpreisverordnung in der ab 27.07.2023 geltenden Fassung mit 19 % MwSt.

Rabattartikelfilter 

Basisfilter 

Treffermenge resultiert aus einer Komfortsuche.  

Artikelname beginnt mit: "Espranor" 

PZN	ARTIKELNAME	ANBIETERNAME	DARREICHUNGSFORM ABDA-DB	MENGE	NG	APU / HAP	TAXE-EK	TAXE-VK	FB
17627281	ESPRANOR 2 mg Lyophilisat zum Einnehmen	ETHYPHARM	Schmelztabletten	7	÷	4,60	5,47	17,12	-, -
17627298	ESPRANOR 2 mg Lyophilisat zum Einnehmen	ETHYPHARM	Schmelztabletten	28	÷	23,15	24,61	40,59	-, -
17627329	ESPRANOR 8 mg Lyophilisat zum Einnehmen	ETHYPHARM	Schmelztabletten	7	÷	11,09	12,17	25,35	-, -
17627335	ESPRANOR 8 mg Lyophilisat zum Einnehmen	ETHYPHARM	Schmelztabletten	28	÷	55,78	58,27	81,85	-, -

4 Treffer insgesamt.









PHARMAZIE

Inhalt / Liste der Inhaltsstoffe

ESPRANOR 2 mg Lyophilisat zum Einnehmen	7 St	ETHYP	Taxe-EK: 5,47
P 17 627 281 Arzneimittel, Verschr.pflicht, Betäubungsmittel			Taxe-VK: 17,12

6 Inhaltsstoffe:

1 Tabl. enthält:

-  Buprenorphin hydrochlorid 2,156 mg
-  entspricht: Buprenorphin 2 mg
-  Gelatine
-  Mannitol
-  Aspartam 0,5 mg
-  entspricht: Phenylalanin
-  Krauseminz-Aroma
-  Citronensäure

ANBIETER

ESPRANOR 8 mg Lyophilisat zum Einnehmen

7 St ETHYP

Taxe-EK: 12,17

P 17 627 329 Arzneimittel, Verschr.pflicht, Betäubungsmittel

Taxe-VK: 25,35

INVERKEHRBRINGER

BASISDATEN

Anbiaternummer:	7945
Name:	ETHYPHARM GmbH
Kurzbezeichnung (LF):	ETHYP
Listen-/Etikettenbez (LF):	ETHYPHARM

HAUPTADRESSE

Straße:	Mittelstr. 5/5 a
Ort:	12529 Schönefeld
Land:	Deutschland (D)

WEITERE ADRESSEN

Telefon:	0 30/ 63 49 93 93
Telefon:	0 30/ 63 49 93 94
Telefax:	0 30/ 63 49 93 95
E-Mail:	info@ethypharm.berlin
Internet:	www.ethypharm.de

AUFTRAGSANNAHME

Telefon:	0 30/ 63 49 93 93
Telefax:	0 30/ 63 49 93 95
E-Mail:	cs@ethypharm.berlin

MED.-WISS. INFORMATION

Telefon:	08 00/ 6 27 09 92
E-Mail:	medwiss@ethypharm.berlin

RETOUREN

SK Pharma Logistics GmbH (Lager Ethypharm):

Straße:	Remusweg 8
Ort:	33729 Bielefeld

Land:	Deutschland (D)
Telefon:	0 30/ 63 49 93 93
Telefax:	0 30/ 63 49 93 95
E-Mail:	cs@ethypharm.berlin

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Espranor 2 mg Lyophilisat zum Einnehmen
Espranor 8 mg Lyophilisat zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Espranor 2 mg Lyophilisat zum Einnehmen

Jedes Lyophilisat zum Einnehmen enthält 2 mg Buprenorphin (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jedes Lyophilisat zum Einnehmen enthält 0,5 mg Aspartam (E 951).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

Espranor 8 mg Lyophilisat zum Einnehmen

Jedes Lyophilisat zum Einnehmen enthält 8 mg Buprenorphin (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jedes Lyophilisat zum Einnehmen enthält 2 mg Aspartam (E 951).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lyophilisat zum Einnehmen

Espranor 2 mg Lyophilisat zum Einnehmen
Weißes bis gebrochen weißes rundes Lyophilisat zum Einnehmen mit einem Durchmesser von 10,3 mm, mit der Prägung „M2“ auf einer Seite.

Espranor 8 mg Lyophilisat zum Einnehmen
Weißes bis gebrochen weißes rundes Lyophilisat zum Einnehmen mit einem Durchmesser von 16,2 mm, mit der Prägung „M8“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Substitutionstherapie bei Opioidabhängigkeit im Rahmen medizinischer, sozialer und psychotherapeutischer Maßnahmen.

Die Therapie mit Espranor ist zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 15 Jahren bestimmt, 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.

Espranor ist nicht mit anderen **Buprenorphin-haltigen Arzneimitteln austauschbar**.
Unterschiedliche Buprenorphin-haltige Arzneimittel haben eine unterschiedliche Bioverfügbarkeit.
Daher kann die Dosis in mg bei den verschiedenen Arzneimitteln unterschiedlich sein. Wenn die erforderliche geeignete Dosis für einen Patienten mit einem bestimmten Arzneimittel (einer bestimmten Handelsmarke) ermittelt wurde, kann dieses Arzneimittel nicht ohne weiteres gegen ein anderes ausgetauscht werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor Einleitung der Therapie:

Vor der Einleitung der Therapie ist die Art der Opioidabhängigkeit (d. h. lang- oder kurzwirksames Opioid), der Zeitraum seit der letzten Opioidanwendung und der Grad der Opioidabhängigkeit zu berücksichtigen. Zur Verhinderung eines Entzugs sollte eine Einleitung mit Buprenorphin erst dann erfolgen, wenn objektive und eindeutige Anzeichen eines Entzugs vorliegen (nachgewiesen z. B. durch einen Score, der eine leichte bis mäßige Entzugssymptomatik auf der validierten Clinical Opioid Withdrawal Scale [COWS (klinische Opiatentzugsskala)] anzeigt).

Die Dosierung von Espranor 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 niedrigst mögliche Erhaltungstherapie anzustreben ist.

Opioidabhängige Patienten ohne vorherigen Entzug:

Bei Beginn der Therapie muss die erste Dosis Espranor bei den ersten Anzeichen von Entzug, frühestens jedoch 6 Stunden nach der letzten Anwendung von Opioiden (z. B. Heroin, kurzwirksame Opioide) angewendet werden.

Patienten unter Methadon:

Vor Beginn der Espranor-Therapie muss die Methadon-Dosis auf maximal 30 mg/Tag reduziert werden. Bei Einleitung einer Buprenorphin-Therapie ist die lange Halbwertszeit von Methadon zu berücksichtigen. Die erste Dosis Espranor sollte beim Auftreten von Entzugserscheinungen, frühestens jedoch 24 Stunden nachdem der Patient zuletzt Methadon eingenommen hat, angewendet werden. Buprenorphin kann bei methadonabhängigen Patienten Entzugssymptome auslösen.

Dosierung

Initialtherapie (Einleitung):

Die empfohlene Initialdosis bei Erwachsenen und Jugendlichen über 15 Jahren beträgt 2 mg Buprenorphin (1 Espranor 2 mg Lyophilisat zum Einnehmen). In Abhängigkeit vom individuellen Bedarf des Patienten können am ersten Tag noch ein bis zwei weitere Dosen Espranor 2 mg angewendet werden.

Zu Beginn der Therapie wird eine tägliche Überwachung der Einnahme empfohlen, um sicherzustellen, dass das Arzneimittel korrekt auf die Zunge gelegt wird, und um das Ansprechen des Patienten auf die Therapie beobachten zu können, auf dessen Grundlage eine Titration der wirksamen Dosis entsprechend der klinischen Wirkung erfolgt.

Dosisanpassung und Erhaltungstherapie:

Anschließend ist die Dosis entsprechend der klinischen Wirkung anzupassen, mit dem Ziel, den Patienten möglichst schnell zu stabilisieren. Die Dosistitration in Schritten von 2 bis 6 mg Buprenorphin kann aufwärts oder abwärts auf Grundlage der Bewertung des klinischen und psychologischen Status des Patienten erfolgen, bis die minimale effektive Erhaltungsdosis erreicht ist; dabei darf eine maximale tägliche Einzeldosis von 18 mg nicht überschritten werden.

Seltenere als einmal tägliche Gabe:

Nach Erreichen einer zufriedenstellenden Stabilisierung kann die Dosierungshäufigkeit von Espranor auf ein 2-Tagesintervall herabgesetzt werden, wobei der Patient dann jeweils die doppelte individuell

titrierte Tagesdosis erhält. Zum Beispiel kann ein Patient, der auf eine Tagesdosis von 8 mg Buprenorphin stabil eingestellt ist, an jedem zweiten Tag 16 mg Buprenorphin erhalten. An den dazwischenliegenden Tagen erfolgen keine Dosisgaben. In bestimmten Fällen kann die Häufigkeit der Anwendung nach Erreichen einer zufriedenstellenden Stabilisierung 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 übrigen Tagen erfolgen keine Dosisgaben. 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 Beigebrauch von anderen zentral dämpfenden Stoffen (z.B. Benzodiazepinen) sicher ausgeschlossen werden. Die an einem Tag gegebene Dosis darf jedoch 18 mg nicht übersteigen. Für Patienten, die eine titrierte Tagesdosis von > 6 mg/Tag benötigen, ist dieses Behandlungsschema nicht geeignet.

Dosisreduktion und Beendigung der Therapie:

Nach Erreichen einer zufriedenstellenden Stabilisierung und bei Einverständnis des Patienten kann die Dosis allmählich auf eine niedrigere Erhaltungsdosis reduziert werden. In bestimmten günstigen Fällen kann die Therapie beendet werden. Die zur Verfügung stehenden Stärken von 2 mg und 8 mg ermöglichen ein schrittweises Heruntertitrieren der Dosis. Bei Patienten, die eine niedrigere Buprenorphin-Dosis benötigen, können Buprenorphin-haltige Arzneimittel mit den Stärken 1 mg oder 0,4 mg angewendet werden. Nach Beendigung der Therapie sind die Patienten zu überwachen, da die Möglichkeit eines Rückfalls besteht.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Da die Pharmakokinetik von Buprenorphin bei Patienten mit Leberfunktionsstörung verändert sein kann, werden bei Patienten mit einer leichten bis mäßigen Leberinsuffizienz niedrigere Initialdosen und eine vorsichtige Dositration empfohlen (siehe Abschnitte 4.4, 5.2). Buprenorphin ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Anwendung in der Mundhöhle

Das Lyophilisat zum Einnehmen ist der Blisterpackung mit trockenen Fingern zu entnehmen und sofort auf der Zunge zu platzieren.

Espranor wird **auf der Zunge** angewendet, nicht unter der Zunge, und verbleibt dort bis zur vollständigen Auflösung.

In den folgenden 2 Minuten darf der Patient nicht schlucken und in den ersten 5 Minuten nach der Anwendung keine Speisen oder Getränke zu sich nehmen.

Der Arzt muss den Patienten darauf hinweisen, dass die Anwendung in der Mundhöhle die einzig

wirksame und sichere Art der Anwendung dieses Arzneimittels darstellt (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere respiratorische Insuffizienz
- Schwere Leberinsuffizienz
- Akuter Alkoholismus oder Delirium tremens
- Gleichzeitige Anwendung von Opioid-Antagonisten (Naltrexon, Nalmefen) für die Behandlung von Alkohol- oder Opioidabhängigkeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aufgrund der partiell agonistischen Wirkung von Buprenorphin muss der Patient darauf vorbereitet werden, dass die ersten 24 Stunden der Buprenorphin-Substitutionsbehandlung unangenehm, mit leichten Opiat-Entzugssymptomen, sein können.

Während der Einleitung der Therapie wird eine tägliche Ausgabe von Buprenorphin an den Patienten empfohlen. Nach der Stabilisierung kann vertrauenswürdigen Patienten ein Vorrat an Espranor, der für mehrere Behandlungstage ausreicht, gegeben werden gemäß den lokalen Bestimmungen

Nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch und Missbrauch (und Weitergabe an Andere):

Bei Buprenorphin besteht die Möglichkeit eines Missbrauchs oder nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs. Zu den Risiken eines Missbrauchs oder nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs zählen unter anderem Überdosierung, die Verbreitung von durch Blut übertragenen Virusinfektionen oder lokalisierten oder systemischen Infektionen, Atemdepression und Leberschädigung. Ein nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch durch Personen, denen das Arzneimittel nicht verordnet wurde, kann außerdem zu neuen Abhängigen führen, die Buprenorphin als Primärdroge anwenden. Das Risiko hierfür besteht, wenn das Arzneimittel direkt vom betreffenden Patienten in den illegalen Markt eingeführt wird oder wenn das Arzneimittel nicht gegen Diebstahl gesichert wird.

Bei suboptimaler Behandlung mit Buprenorphin besteht die Gefahr eines nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs durch den Patienten, was zu Überdosierungen oder Behandlungsabbruch führen kann. Ein Patient, der zu wenig Buprenorphin erhält, könnte beginnen, seine unkontrollierten Entzugssymptome mit Opioiden, Alkohol oder anderen Sedativa/Hypnotika (wie Benzodiazepinen) selbst zu behandeln.

Um die Gefahr von nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch und Missbrauch so gering wie möglich zu halten, sollten bei der Verordnung und Ausgabe von Buprenorphin geeignete Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden. Beispielsweise sollte zu Beginn der Behandlung das Arzneimittel nicht zur Einnahme mit nach Hause gegeben werden und die Patienten sollten in Verlaufskontrollterminen individuell angepasst klinisch überwacht werden.

Auslösung von Entzugssymptomen:

Bei Einleitung einer Therapie mit Buprenorphin ist vom Arzt das partiell agonistische Wirkungsprofil von Buprenorphin zu berücksichtigen. Buprenorphin kann bei opioidabhängigen Patienten Entzugssymptome hervorrufen, insbesondere wenn bei einem Suchtpatienten weniger als 6 Stunden nach der letzten Anwendung von Heroin oder einem sonstigen kurzwirksamen Opioid oder weniger als 24 Stunden nach der letzten Methadon-Dosis angewendet wird. Zur Verhinderung der Auslösung von Entzugssymptomen sollte eine Einleitung mit Buprenorphin erfolgen, wenn objektive und eindeutige Anzeichen eines Entzugs vorliegen (siehe Abschnitt 4.2). Umgekehrt können Entzugssymptome auch mit einer suboptimalen Dosierung zusammenhängen.

Atemdepression:

Bei Patienten unter Buprenorphin wurden einige Todesfälle infolge einer Atemdepression

beschrieben, insbesondere bei kombinierter Anwendung mit Benzodiazepinen oder wenn Buprenorphin nicht gemäß der Produktinformation angewendet wurde. Die gleichzeitige Anwendung von Espranor und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Espranor 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).

Todesfälle wurden ebenfalls beschrieben in Zusammenhang mit der gleichzeitigen Anwendung von Buprenorphin und anderen dämpfenden Mitteln wie Alkohol oder anderen Opioiden. Wenn Buprenorphin bei nicht opioidabhängige Personen angewendet wird, die keine Toleranz gegenüber den Opioidwirkungen aufweisen, kann es zu einer potenziell tödlichen Atemdepression kommen.

Dieses Arzneimittel sollte bei Patienten mit Asthma oder respiratorischer Insuffizienz (z. B. chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Cor pulmonale, verminderte Atemreserve, Hypoxie, Hyperkapnie, vorbestehende Atemdepression oder Kyphoskoliose (Krümmung der Wirbelsäure, die zu Kurzatmigkeit führen kann) mit Vorsicht angewendet werden.

Buprenorphin kann bei Kindern und nicht Abhängigen im Falle einer versehentlichen oder vorsätzlichen Einnahme eine schwere, potenziell tödliche Atemdepression auslösen. Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, die Blisterpackung sicher aufzubewahren, die Blisterpackung nie im Voraus zu öffnen, sie für Kinder und andere Mitglieder des Haushalts unzugänglich aufzubewahren und dieses Arzneimittel nicht im Beisein von Kindern einzunehmen. Im Falle einer versehentlichen Einnahme oder des Verdachts der Einnahme sollte umgehend ein Notarzt verständigt werden.

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.

Abhängigkeit

Buprenorphin wirkt am μ (μ)-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 des Arzneimittels wird nicht empfohlen, da dies zu einem Entzugssyndrom führen kann, das möglicherweise auch verzögert eintritt.

Hepatitis und hepatische Ereignisse:

In klinischen Studien und nach Markteinführung wurden bei Opioidabhängigen Fälle von akuter Leberschädigung berichtet. Das Spektrum der 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 könnte das Vorliegen vorbestehender mitochondrialer Störungen (genetische Erkrankung), Leberwertveränderungen, einer Infektion mit dem Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Virus, die gleichzeitige Anwendung von anderen potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln, Alkoholmissbrauch, Anorexie, oder ein fortlaufender intravenöser Drogenkonsum eine ursächliche oder verstärkende Rolle gespielt haben. Vor der Verordnung von Espranor 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.

Abhängig von den Ergebnissen kann das Arzneimittel vorsichtig abgesetzt werden, um Entzugssymptome und einen erneuten illegalen Drogenkonsum zu verhindern. Bei Fortführung der Therapie sollte die Leberfunktion engmaschig überwacht werden.

Leberfunktionsstörung

Vor Einleitung der Therapie sollten die Leberfunktionswerte und der Virushepatitis-Status bestimmt werden. Bei Patienten mit positivem Virushepatitisbefund, bei Patienten, die Begleitmedikation erhalten (s. 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.

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.

Der hepatische Metabolismus von Buprenorphin kann bei Leberinsuffizienz verändert sein, was zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Buprenorphin führen kann. Eine Reduktion der Buprenorphin-Dosis kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Serotoninsyndrom

Die gleichzeitige Anwendung von Espranor 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.

Niereninsuffizienz

Die renale Ausscheidung kann verlangsamt sein, da 30 % der angewendeten Dosis über die Nieren eliminiert werden. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz reichern sich Buprenorphin-Metabolite an. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist bei der Dosierung Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

ZNS-Dämpfung

Das Arzneimittel kann Benommenheit hervorrufen, die durch andere zentral wirkende Substanzen wie Alkohol, Tranquilizer, Sedativa und Hypnotika verstärkt werden kann (siehe Abschnitt 4.5).

Doping

Sportler sollten sich der Tatsache bewusst sein, dass es durch die Anwendung dieses Arzneimittels zu positiven „Dopingtests“ kommen kann.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Aspartam (E 951). Aspartam ist eine Quelle für Phenylalanin, und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie.

CYP3A-Inhibitoren

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

Allgemeine Warnhinweise für die Anwendung von Opioiden

Dieses Arzneimittel kann ein Orthostasesyndrom auslösen.

Opioide können den Liquordruck erhöhen, was Krampfanfälle auslösen kann. Daher sollten Opioide bei Patienten mit Kopfverletzungen, intrakraniellen Läsionen, anderen Umständen, bei denen der Liquordruck erhöht sein könnte, oder anamnestisch bekannten Krampfanfällen mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Anwendung von Buprenorphin ist Vorsicht geboten bei Patienten mit Kopfverletzungen, erhöhtem intrakraniellen Druck, Hypotonie, Prostatahypertrophie oder Harnröhrenstenose.

Opioidinduzierte Miosis, Änderungen des Bewusstseinszustands oder Änderungen der Wahrnehmung von Schmerz als Krankheitssymptom können die Beurteilung des Patienten beeinträchtigen oder die Diagnose oder den klinischen Verlauf einer Begleiterkrankung verschleiern.

Opioide sollten bei Patienten mit Myxödem, Hypothyreose oder Nebennierenrindeninsuffizienz (z. B. Addison-Krankheit) mit Vorsicht angewendet werden.

Es wurde gezeigt, dass Opioide den Druck im Gallengang erhöhen; sie sollten bei Patienten mit Funktionseinschränkung der Gallenwege mit Vorsicht angewendet werden.

Opioide sollten älteren oder geschwächten Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

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

Kinder und Jugendliche

Espranor wird nicht empfohlen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren aufgrund mangelnder Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit.

Aufgrund mangelnder Daten für Jugendliche (Alter 15-18) sollte Espranor in dieser Altersgruppe nur mit Vorsicht angewendet werden und die Patienten sollten während der Therapie engmaschiger überwacht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Espranor sollte nicht zusammen mit alkoholischen Getränken oder alkoholhaltigen Arzneimitteln angewendet werden. Alkohol verstärkt die sedative Wirkung von Buprenorphin (siehe Abschnitt 4.7).

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

- Sedative wie Benzodiazepinen oder verwandte Arzneimittel: Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel erhöht 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)
- anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln; anderen Opioidderivaten (z. B. Methadon, Analgetika und Antitussiva); bestimmten Antidepressiva; sedierenden H1-Rezeptor-Antagonisten; 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 das Führen von Fahrzeugen und das Bedienen von Maschinen gefährlich sein.
- Zudem kann es schwierig sein, eine ausreichende Analgesie zu erreichen, wenn ein Opioid-Vollagonist bei Patienten, die Buprenorphin erhalten, 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.
- Naltrexon und Nalmefen sind Opioid-Antagonisten, die die pharmakologischen Wirkungen von Buprenorphin blockieren können. Von einer gleichzeitigen Anwendung während einer Behandlung mit Buprenorphin sollte wegen der potenziell gefährlichen Wechselwirkung, die zum plötzlichen Einsetzen anhaltender und starker Opioidentzugssymptome führen kann, unbedingt abgesehen werden.
 - CYP3A4-Inhibitoren: In einer Studie zur Wechselwirkung von Buprenorphin mit Ketoconazol (einem starken CYP3A4-Inhibitor) wurden erhöhte C_{max} - und AUC-Werte (Fläche unter der Kurve) für Buprenorphin (ungefähr 50 % bzw. 70 %) und zu einem geringeren Grad für Norbuprenorphin gemessen. Patienten, die Espranor erhalten, sollten bei kombinierter Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Proteaseinhibitoren wie Ritonavir, Nelfinavir und Indinavir, Azol-Antimykotika wie Ketoconazol, Makrolidantibiotika oder Itraconazol) engmaschig überwacht werden. Gegebenenfalls ist eine Dosisreduktion erforderlich.
 - CYP3A4-Induktoren: Eine gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren mit Buprenorphin kann zu sinkenden Plasmakonzentrationen von Buprenorphin führen, was zu einer suboptimalen Behandlung der Opioidabhängigkeit mit Buprenorphin führen kann. Es wird empfohlen, Patienten unter Buprenorphin engmaschig zu überwachen, wenn Induktoren (z. B. Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin) gleichzeitig angewendet werden. Die Dosis von Buprenorphin oder des CYP3A4-Induktors muss gegebenenfalls entsprechend angepasst werden.
 - Gleichzeitige Anwendung von Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern): Mögliche Steigerung der Wirkungen von Opioiden, ausgehend von der Erfahrung mit Morphin.
 - 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).

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).

Espranor darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Buprenorphin aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Buprenorphin sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus überwiegt. 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 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 sollten Neugeborene mehrere Tage lang überwacht werden, um dem Risiko einer Atemdepression oder eines Entzugssyndroms vorzubeugen.

Stillzeit

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

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Buprenorphin auf die Fertilität des Menschen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Verringerung der weiblichen Fertilität unter hohen Dosen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Buprenorphin hat einen geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, wenn es bei opioidabhängigen Patienten angewendet wird. Dieses Arzneimittel kann Benommenheit, Schwindel oder eine Beeinträchtigung des Denkens verursachen, insbesondere bei Therapieeinleitung und Dosisanpassung. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Alkohol oder Arzneimitteln, die eine dämpfende Wirkung auf das zentrale Nervensystem ausüben, ist diese Wirkung wahrscheinlich stärker (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Daher wird zur Vorsicht geraten beim Führen von Fahrzeugen und Bedienen gefährlicher Maschinen, da Buprenorphin die diesbezüglichen Fähigkeiten der Patienten beeinträchtigen kann.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten therapiebedingten Nebenwirkungen, die im Rahmen der zulassungsrelevanten klinischen Studien beschrieben wurden, waren Obstipation sowie Symptome, die häufig mit Opioidentzug assoziiert sind (d. h. Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Hyperhidrosis und Schmerzen). Einige berichtete Fälle von Krampfanfällen, Erbrechen, Diarrhoe und erhöhten Leberfunktionswerten wurden als schwerwiegend beurteilt.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Das Auftreten von Nebenwirkungen hängt von der Toleranzschwelle des einzelnen Patienten ab, die bei Drogenabhängigen höher ist als bei der Allgemeinbevölkerung. Bei den Häufigkeitsangaben zu möglichen Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥1/10)
Häufig (≥1/100 bis ≤1/10)
Gelegentlich (≥1/1.000 bis ≤1/100)
Selten: (≥1/10.000 bis ≤1/1.000)
Sehr selten: (≤1/10.000)

Tabelle 1: Auflistung von Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und bei Anwendungsbeobachtungen berichtet wurden

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Bronchitis, Infektion, Influenza Pharyngitis, Rhinitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Lymphadenopathie
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten	Anaphylaktischer Schock, angioneurotisches Ödem (Quincke-Ödem)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Appetitlosigkeit
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Schlaflosigkeit
	Häufig	Unruhe, Angst, Depression, Feinseligkeit, Nervosität, Benommenheit, Paranoia, anormales Denken
	Gelegentlich	Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Vertigo, Schwindel, Hypertonie, Migräne, Parästhesie, Schläfrigkeit, Synkope, Tremor

Augenerkrankungen	Häufig	Lakrinationsstörung, Mydriasis
Herzkrankungen	Häufig	Verlängerung des QT-Intervalls im EKG, Palpitationen
Gefäßerkrankungen	Häufig	Orthostatischer Blutdruckabfall, Vasodilatation
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Nasenfluss, Husten, Dyspnoe, Gähnen
	Gelegentlich	Atemdepression
	Sehr selten	Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit
	Häufig	Obstipation, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Gastrointestinale Störungen, Flatulenz, Zahnerkrankungen, Erbrechen, Bauchschmerzen
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Lebernekrose, Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Hyperhidrosis
	Häufig	Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Arthralgie, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Muskelspasmen, Myalgie, Nackenschmerzen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Dysmenorrhoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie, Arzneimittelentzugssyndrom, Schmerzen
	Häufig	Brustschmerzen, Schüttelfrost, Unwohlsein, periphere Ödeme, Pyrexie

Beschreibung ausgewählter weiterer nach der Markteinführung beobachteter Nebenwirkungen

Im Folgenden werden andere Berichte von unerwünschten Ereignissen nach Markteinführung zusammengefasst, die als schwerwiegend oder anderweitig nennenswert angesehen werden, wobei manche eventuell nur unter Buprenorphin allein bei der Behandlung der Opioidabhängigkeit beobachtet worden sind:

- In Fällen einer nicht bestimmungsgemäßen intravenösen Anwendung des Arzneimittels wurden lokale, in manchen Fällen septische Reaktionen (Abszess, Zellulitis) und eine potenziell schwerwiegende akute Hepatitis sowie andere akute Infektionen wie Pneumonie und Endokarditis beschrieben (siehe Abschnitt 4.4).
- Bei Patienten mit ausgeprägter Drogenabhängigkeit kann die initiale Gabe von Buprenorphin zu einem Arzneimittelentzugssyndrom führen, das dem für Naloxon beschriebenen Entzugssyndrom ähnlich ist.
- Die häufigsten Anzeichen und Symptome einer Überempfindlichkeit sind Ausschläge, Urtikaria und Pruritus. Fälle von Bronchospasmus, Atemdepression, Angioödem und anaphylaktischem Schock wurden berichtet.
- Erhöhte Leber-Transaminasenwerte, Hepatitis, akute Hepatitis, zytolytische Hepatitis, Ikterus, hepatorenales Syndrom, hepatische Enzephalopathie und Lebernekrose sind aufgetreten (siehe Abschnitt 4.4).
- Ein neonatales Arzneimittelentzugssyndrom ist bei Neugeborenen berichtet worden, deren Mütter während der Schwangerschaft Buprenorphin erhalten haben. Dieses Syndrom kann milder und langwieriger sein als das von kurzwirksamen μ -Opioid-Vollagonisten. Die Art des Syndroms kann in Abhängigkeit von der Historie des Drogenkonsums der Mutter variieren (siehe Abschnitt 4.6).
- Über Halluzinationen, Orthostasesyndrom, Synkope und Vertigo wurde berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie

ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome:

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

Behandlung:

Allgemeine supportive Maßnahmen sollten eingeleitet werden, u. a. eine engmaschige Kontrolle des respiratorischen und kardialen Zustands des Patienten. Eine symptomatische Behandlung der Atemdepression mit intensivmedizinischen Standardmaßnahmen sollte eingeleitet werden. Offene Atemwege und eine unterstützende oder kontrollierte Beatmung müssen sichergestellt werden. Der Patient sollte in eine Einrichtung gebracht werden, die mit einer kompletten Ausstattung zur Reanimation ausgerüstet ist.

Bei Erbrechen ist darauf zu achten, dass es nicht zu einer Aspiration des Erbrochenen kommt. Die Anwendung eines Opioid-Antagonisten (z. B. Naloxon) wird empfohlen, trotz des im Vergleich zur Wirkung bei Opioid-Vollagonisten möglicherweise mäßigen Effekts bei der Behebung der Atemsymptome durch Buprenorphin. Bei der Festlegung der Behandlungsdauer, die zur Behebung der Auswirkungen einer Überdosis erforderlich ist, sollte die lange Wirkdauer von Buprenorphin berücksichtigt werden. Naloxon kann schneller als Buprenorphin eliminiert werden, was zu einem erneuten Auftreten der zuvor kontrollierten Symptome der Buprenorphin-Überdosis führen kann; daher kann eine Dauerinfusion erforderlich sein. Wenn keine Infusion möglich ist, kann eine wiederholte Naloxon-Anwendung erforderlich sein. Die Naloxon-Dosen können bis zu 2 mg betragen und alle 2-3 Minuten wiederholt werden, bis ein ausreichendes Ansprechen erreicht wird, wobei eine Anfangsdosis von 10 mg nicht überschritten werden sollte. Die Rate der intravenösen Dauerinfusion sollte dem Ansprechverhalten des Patienten gemäß angepasst werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung von Suchterkrankungen; Mittel zur Behandlung der Opiatabhängigkeit,
ATC-Code: N07BC01

Buprenorphin ist ein partieller Opioid-Agonist/Antagonist, der an die μ (My)- und κ (Kappa)-Rezeptoren des Gehirns bindet. Seine Wirksamkeit in der Opioid-Erhaltungstherapie beruht auf seiner langsam reversiblen Bindung an die μ -Rezeptoren, die über einen längeren Zeitraum das Bedürfnis des abhängigen Patienten nach Drogen weitgehend reduzieren kann. Im Rahmen klinisch-pharmakologischer Studien bei Opioidabhängigen zeigte Buprenorphin bei einer Reihe von Parametern, darunter positive Stimmung, „gute Wirkung“ sowie Atemdepression, einen Ceiling-Effekt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei oraler Anwendung unterliegt Buprenorphin einem hepatischen First-Pass-Metabolismus, mit N-Dealkylierung und Glukuronidierung im Dünndarm und in der Leber. Die orale Anwendung ist für dieses Arzneimittel daher ungeeignet.

Die Plasmaspitzenkonzentrationen werden etwa 70 Minuten nach Anwendung in der Mundhöhle erreicht.

Verteilung

Auf die Resorption von Buprenorphin folgt eine rasche Verteilungsphase mit einer Verteilungshalbwertszeit von 2 bis 5 Stunden.

Biotransformation und Elimination

Buprenorphin wird metabolisiert durch 14-N-Dealkylierung sowie Glukuronidierung des Stammesmoleküls und des dealkylierten Metaboliten. Klinische Daten bestätigen, dass CYP3A4 für die N-Dealkylierung von Buprenorphin verantwortlich ist. N-Dealkylbuprenorphin (auch als Norbuprenorphin bezeichnet) ist ein μ (My)-Agonist mit einer schwachen intrinsischen Aktivität. Die Elimination von Buprenorphin verläuft mit einer mittleren Plasma-Halbwertszeit von 32 Stunden bi- oder triexponentiell. Buprenorphin wird nach biliärer Exkretion der glukuronidierten Metaboliten (zu 70 %) über die Fäzes ausgeschieden. Der Rest wird über den Urin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

An Ratten wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität oder auf die allgemeine Reproduktionsfähigkeit festgestellt. Untersuchungen an Ratten und Kaninchen haben Hinweis 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 Potential von Buprenorphin zeigten keine klinisch relevanten Effekte.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gelatine
Mannitol (Ph.Eur.)
Aspartam (E951)
Minz-Aroma
Citronensäure

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Einzeldosis-Blisterpackung aus PVC/OPA/Al/OPA/PVC-Folie mit Al/PET/Papier-Deckfolie mit 7 x 1 oder 28 x 1 Lyophilisat zum Einnehmen in einem Umkarton aus Pappe.

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. ZULASSUNGSNUMMER(N)

7003247.00.00
7003248.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

15.09.2023

10. STAND DER INFORMATION

01.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel