

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Libroxar 2 mg/0,5 mg Sublingualtabletten  
Libroxar 8 mg/2 mg Sublingualtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Libroxar 2 mg/0,5 mg Sublingualtabletten: Jede Sublingualtablette enthält 2 mg Buprenorphin (als Buprenorphinhydrochlorid) und 0,5 mg Naloxon (als Naloxonhydrochlorid-Dihydrat).

Libroxar 8 mg/2 mg Sublingualtabletten: Jede Sublingualtablette enthält 8 mg Buprenorphin (als Buprenorphinhydrochlorid) und 2 mg Naloxon (als Naloxonhydrochlorid-Dihydrat).

#### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Libroxar 2 mg/0,5 mg Sublingualtabletten: Jede Sublingualtablette enthält 44 mg Lactose (als Monohydrat).

Libroxar 8 mg/2 mg Sublingualtabletten: Jede Sublingualtablette enthält 175 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Sublingualtablette

Libroxar 2 mg/0,5 mg Sublingualtabletten: cremefarbene bis bräunliche sechseckige, bikonvexe, Tabletten von 6 mm mit der Prägung « N2 » auf einer Seite.

Libroxar 8 mg/2 mg Sublingualtabletten: cremefarbene bis bräunliche sechseckige, bikonvexe, Tabletten von 10 mm mit der Prägung « N8 » auf einer Seite.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Substitutionstherapie bei Opioidabhängigkeit im Rahmen medizinischer, sozialer und psychotherapeutischer Maßnahmen. Mit dem Naloxon-Bestandteil soll ein intravenöser Missbrauch verhindert werden. Die Substitutionstherapie ist zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen über 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 Opiatabhängigkeit/-sucht erfolgen.

### *Besondere Vorsichtsmaßnahmen vor Einleitung der Therapie*

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

### Dosierung

#### *Initialtherapie (Einleitung)*

Die empfohlene Initialdosis bei Erwachsenen und Jugendlichen über 15 Jahren beträgt ein bis zwei Sublingualtabletten Libroxar 2 mg/0,5 mg. In Abhängigkeit vom individuellen Bedarf des Patienten können am ersten Tag ein bis zwei weitere Sublingualtabletten Libroxar 2 mg/0,5 mg angewendet werden.

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

#### *Dosisanpassung und Erhaltungstherapie*

Nach Einleitung der Behandlung am ersten Tag sollte der Patient im Laufe der folgenden Tage entsprechend der individuell erzielten klinischen Wirkung durch schrittweise Dosisanpassung auf eine Erhaltungsdosis eingestellt werden. Die Dosistitration erfolgt in Schritten von 2-8 mg Buprenorphin auf der Grundlage der Neubewertung des klinischen und psychologischen Status des Patienten und darf eine maximale tägliche Einzeldosis von 24 mg Buprenorphin nicht überschreiten.

### *Seltener als einmal tägliche Gabe*

Nach Erreichen einer zufrieden stellenden Stabilisierung kann die Dosierungshäufigkeit auf ein 2-Tagesintervall herabgesetzt werden, wobei der Patient die doppelte individuell titrierte Tagesdosis erhält. Beispiel: Ein Patient, der auf eine Tagesdosis von 8 mg Buprenorphin stabil eingestellt ist, kann demnach an jedem zweiten Tag 16 mg Buprenorphin erhalten. An den dazwischen liegenden 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. Die an einem Tag gegebene Dosis sollte jedoch 24 mg Buprenorphine nicht übersteigen. Für Patienten, die eine titrierte Tagesdosis von > 8 mg Buprenorphine/Tag benötigen, ist dieses Behandlungsschema möglicherweise nicht geeignet.

### *Medizinischer Entzug*

Nach Erreichen einer zufrieden stellenden 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 Dosisstärken von 2 mg/0,5 mg und 8 mg/2 mg ermöglichen ein schrittweises Heruntertitrieren der Dosis. Bei Patienten, die eine niedrigere Buprenorphin-Dosis benötigen, kann Buprenorphin 0,4 mg angewandt werden. Nach der gezielten Ausleitung sind die Patienten zu überwachen, da die Möglichkeit eines Rückfalls besteht.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Buprenorphin/Naloxon bei Patienten über 65 Jahren vor. Es können keine speziellen Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

#### *Leberfunktionsstörung*

Vor Einleitung der Therapie sollten die Leberfunktionswerte und der Virushepatitis-Status 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).

Beide Wirkstoffe von Libroxar, Buprenorphin und Naloxon, werden extensiv in der Leber metabolisiert; bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung wurde ein erhöhter und Plasmaspiegel beider Wirkstoffe festgestellt. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Opioid-Entzugserscheinungen und einer durch erhöhte Buprenorphin- und/oder Naloxonkonzentration verursachten Toxizität oder Überdosierung überwacht werden. Es ist nicht bekannt, ob beide Wirkstoffe in gleichem Maße beeinflusst werden.

Da die Pharmakokinetik von Buprenorphin/Naloxon bei Patienten mit Leberfunktionsstörung verändert sein kann, werden bei Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörung niedrigere Initialdosen und eine vorsichtige Dosis titration empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Buprenorphin/Naloxon ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 and 5.2).

#### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Änderung der Buprenorphin/Naloxon-Dosis 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/Naloxon bei Kindern unter 15 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Der Arzt muss den Patienten darüber informieren, dass die sublinguale Anwendung die einzige wirksame und sichere Art der Anwendung dieses Arzneimittels darstellt (siehe Abschnitt 4.4). Die Tablette muss bis zur vollständigen Auflösung unter der Zunge gehalten werden. Die Patienten dürfen nicht schlucken und keine Speisen oder Getränke zu sich nehmen, bis sich die Tablette vollständig aufgelöst hat.

Die Dosis wird aus mehreren Libroxar Tabletten unterschiedlicher Stärken zusammengestellt, die gleichzeitig oder auf zwei Portionen aufgeteilt eingenommen werden können. Dabei ist die zweite Portion anzuwenden, sobald sich die erste Portion aufgelöst hat.

## **4.3 Gegenanzeigen**

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

Schwere respiratorische Insuffizienz.

Schwere Leberfunktionsstörung.

Akuter Alkoholismus oder *Delirium tremens*.

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

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

### 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 verordnet wurde, beinhaltet außerdem das Risiko neuer Drogenabhängiger, die Buprenorphin als Hauptdroge missbrauchen, wenn das Arzneimittel direkt vom betreffenden Patienten zum illegalen Gebrauch in Umlauf gebracht oder wenn es nicht genügend gegen Diebstahl gesichert wird.

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

Durch die Kombination von Buprenorphin mit Naloxon in Libroxar sollen nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch und Missbrauch von Buprenorphin vermieden werden. Da der Naloxon-Bestandteil in Libroxar das Auftreten von Entzugssymptomen bei von Heroin, Methadon oder sonstigen Opioid-Agonisten abhängigen Personen beschleunigen kann, ist die Wahrscheinlichkeit, dass Libroxar missbräuchlich intravenös oder intranasal appliziert wird, voraussichtlich geringer als bei der alleinigen Gabe von Buprenorphin.

#### Atemdepression

Es wurden einige Todesfälle infolge von Atemdepression beschrieben, insbesondere bei kombinierter Anwendung von Buprenorphin mit Benzodiazepinen (siehe Abschnitt 4.5) oder wenn Buprenorphin nicht gemäß der Fachinformation angewandt wurde. Todesfälle wurden auch in Zusammenhang mit der gleichzeitigen Anwendung von Buprenorphin und anderen zentral dämpfenden Mitteln, z. B. Alkohol und anderen Opioiden, berichtet. Bei Anwendung von Buprenorphin bei nicht opioidabhängigen 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 potentiell resultierender Atemnot)) mit Vorsicht eingesetzt werden.

Buprenorphin/Naloxon kann bei Kindern und nicht abhängigen Personen bei versehentlicher oder absichtlicher Einnahme zu einer schweren, möglicherweise tödlichen Atemdepression führen. Patienten müssen ermahnt werden, die Blisterpackung an einem sicheren Ort aufzubewahren, 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-dämpfende Wirkung

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

#### Abhängigkeit

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

Ein plötzliches Absetzen 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 Nebenwirkungsberichten nach Markteinführung wurden bei Opioidabhängigen Fälle von akuter Leberschädigung beschrieben. Das Spektrum der abnormen Veränderungen reicht von passageren asymptomatischen Erhöhungen der Lebertransaminasen bis hin zu Berichten von Lebersversagen, Lebernekrose, hepatorenalem Syndrom, hepatischer Enzephalopathie und Tod. In vielen Fällen könnten vorbestehende mitochondriale Störungen (genetische Erkrankung, Abweichungen der Leberenzymwerte, Infektionen mit dem Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Virus, Alkoholmissbrauch, Anorexie, die gleichzeitige Anwendung von anderen potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln) oder ein fortbestehender intravenöser Drogenmissbrauch ursächlich sein oder dazu beitragen. Vor der Verordnung von Buprenorphin/Naloxon und während der Therapie müssen diese 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.

#### Beschleunigt einsetzendes Opioidentzugssyndrom

Zu Beginn der Behandlung mit Buprenorphin/Naloxon muss sich der Arzt über das partiell agonistische Wirkungsprofil von Buprenorphin im Klaren sein. 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 Buprenorphin oder Methadon

auf Buprenorphin/Naloxon genau beobachtet werden, da von Entzugssymptomen berichtet wurde. Zur Verhinderung eines beschleunigten Entzugs sollte die Einleitung der Behandlung mit Buprenorphin/Naloxon erfolgen, wenn objektive Anzeichen von Entzug vorliegen (siehe Abschnitt 4.2).

Entzugssymptome können auch mit einer suboptimalen Dosierung assoziiert sein.

#### Leberfunktionsstörung

Der Einfluss einer beeinträchtigten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Buprenorphin und Naloxon wurde in einer Anwendungsbeobachtung untersucht. Da Buprenorphin und Naloxon überwiegend in der Leber metabolisiert werden, wurden bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung nach einer Einzeldosisgabe erhöhte Plasmaspiegel von Buprenorphin und Naloxon festgestellt. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Opioid-Entzugserscheinungen und einer durch erhöhte Buprenorphin- und/oder Naloxonkonzentration verursachten Toxizität oder Überdosierung überwacht werden. Libroxar Sublingualtabletten sollten bei Patienten mit mittelschwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 und 5.2). Buprenorphin/Naloxon sind bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### Nierenfunktionsstörung

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

#### Anwendung bei Jugendlichen (15-<18 Jahre)

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

#### CYP3A-Hemmer

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

### Allgemeine Warnhinweise für die Anwendung 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 erhöhen und bei Patienten mit Dysfunktion der Gallenwege mit Vorsicht angewendet werden sollten.

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

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

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

Die Anwendung von Libroxar kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

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

Libroxar sollte nicht zusammen angewendet werden mit:

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

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

o Benzodiazepinen: Diese Kombination kann eine zentrale Atemdepression auslösen, die zum Tode führt. Deshalb müssen die Dosen begrenzt und diese Kombination in Fällen vermieden werden, wo ein Missbrauchsrisiko besteht. Die Patienten sind zu warnen, dass es extrem gefährlich ist, nicht verordnete Benzodiazepine gleichzeitig mit diesem Arzneimittel einzunehmen. Die Patienten sind außerdem darauf hinzuweisen, dass Benzodiazepine zusammen mit diesem Arzneimittel nur auf Anweisung ihres Arztes eingenommen werden dürfen (siehe Abschnitt 4.4).

- anderen zentral dämpfenden Mitteln, 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/Naloxon erhalten, ein Opioid-Vollagonist verabreicht wird. Daher besteht die Möglichkeit der Überdosierung mit einem Vollagonisten, insbesondere wenn versucht wird, die partiell agonistische Wirkung von Buprenorphin zu überwinden oder wenn die Buprenorphin-Plasmaspiegel sinken.
- Naltrexon und Nalmefen sind Opioid-Antagonisten, die die pharmakologischen Wirkungen von Buprenorphin blockieren können. Von einer gleichzeitigen Anwendung während einer Behandlung mit Buprenorphin/Naloxon ist wegen der potenziell gefährlichen Wechselwirkung, die ein plötzliches Auftreten von anhaltenden und starken Symptomen eines Opioidzugs auslösen kann, unbedingt abzuweichen (siehe 4.3).
- CYP3A4-Hemmern: In einer Studie zur Wechselwirkung von Buprenorphin mit Ketoconazol (einem starken CYP3A4-Hemmer) wurden erhöhte  $C_{max}$ - und AUC-Werte (Fläche unter der Kurve) für Buprenorphin (ca. 50 % bzw. 70 %) und zu einem geringeren Grad für Norbuprenorphin gemessen. Patienten, die Libroxar erhalten, sind engmaschig zu überwachen und bedürfen bei kombinierter Anwendung mit starken CYP3A4-Hemmern (z. B. den Protease-Hemmern Ritonavir, Nelfinavir oder Indinavir oder Antimykotika vom Azol-Typ, z. B. Ketoconazol oder Itraconazol, Makrolidantibiotika) möglicherweise einer Dosisreduzierung.
- CYP3A4-Induktoren: Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren mit Buprenorphin kann die Buprenorphin-Plasmakonzentrationen senken und somit möglicherweise zu einer suboptimalen Behandlung der Opioidabhängigkeit mit Buprenorphin führen. Es wird empfohlen, Patienten, die Buprenorphin/Naloxon zusammen mit CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin) erhalten, engmaschig zu überwachen. Die Buprenorphin- oder CYP3A4-Induktor-Dosis muss gegebenenfalls entsprechend angepasst werden.
- Die gleichzeitige Einnahme von Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) kann, ausgehend von der Erfahrung mit Morphin, zu einer Verstärkung der Wirkung von Opioiden führen.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Libroxar bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist unbekannt.

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

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

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Naloxon beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Buprenorphin und dessen Metaboliten werden in die Muttermilch ausgeschieden. Untersuchungen an Ratten haben gezeigt, dass Buprenorphin die Laktation hemmt. Das Stillen sollte deshalb während der Behandlung mit Libroxar 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/Naloxon hat geringen bis moderaten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, wenn es opioidabhängigen Patienten verabreicht wird. Das Arzneimittel kann Benommenheit, Schwindel oder eine Beeinträchtigung des Denkens verursachen, insbesondere bei Therapieeinleitung und Dosisanpassung. Diese Wirkung kann sich verstärken, wenn es gleichzeitig mit Alkohol oder Mitteln angewandt wird, die eine dämpfende Wirkung auf das zentrale Nervensystem ausüben (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Patienten sollten davor gewarnt werden, Fahrzeuge zu führen oder gefährliche Maschinen zu bedienen, da Buprenorphin/Naloxon ihre diesbezüglichen Fähigkeiten beeinträchtigen kann.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 1 sind die Nebenwirkungen aus zulassungsrelevanten klinischen Studien, in denen 342 von 472 Patienten (72,5 %) Nebenwirkungen berichteten sowie die Nebenwirkungen, die nach Markteinführung berichtet wurden, zusammengefasst.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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

<b>Systemorgan- klasse</b>	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Nicht bekannt</b>
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>		Grippe Infektion Pharyngitis Rhinitis	Harnwegs- infektion Vaginalinfektion	
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>			Anämie Leukozytose Leukopenie Lymphadeno- pathie Thrombozyto- penie	
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>			Über- empfindlichkeit	Anaphylaktischer Schock
<i>Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen</i>			Verminderter Appetit Hyperglykämie Hyperlipidämie Hypoglykämie	
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Schlaflosigkeit	Angstgefühl Depression Verminderte Libido Nervosität Abnormes Denken	Abnorme Träume Agitiertheit Apathie Depersonalisa- tion Arzneimittel- abhängigkeit Euphorie Feindseligkeit	Halluzinationen
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Kopfschmerzen	Migräne Schwindel Hypertonie Parästhesie Somnolenz	Amnesie Hyperkinesie Krampfanfall Sprachstörung Tremor	Hepatische Enzephalopathie Synkope
<i>Augen- erkrankungen</i>		Amblyopie Tränenfluss- störung	Konjunktivitis Miosis	
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>				Schwindel
<i>Herz- erkrankungen</i>			Angina pectoris Bradykardie Myokardinfarkt Palpitationen Tachykardie	
<i>Gefäß- erkrankungen</i>		Hypertonie Vasodilatation	Hypotonie	Orthostatische Hypotonie

<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		Husten	Asthma Dyspnoe Gähnen	Bronchospasmus Atemdepression
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Obstipation Übelkeit	Abdominalschmerz Diarrhoe Dyspepsie Flatulenz Erbrechen	Mundulzeration Verfärbung der Zunge	
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>				Hepatitis Akute Hepatitis Gelbsucht Hepatische Nekrosis Hepatorenales Syndrom
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Hyperhidrosis	Pruritus Hautausschlag Urtikaria	Akne Alopezie Dermatitis exfoliativa Trockene Haut Raumforderung der Haut	Angioödem
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>		Rückenschmerzen Arthralgie Muskelspasmen Myalgie	Arthritis	
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		Anomalie des Urins	Albuminurie Dysurie Hämaturie Nephrolithiasis Harnretention	
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>		Erektionsstörung	Amenorrhoe Ejakulationsstörung Menorrhagie Metrorrhagie	
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort</i>	Arzneimittel-entzugssyndrom	Asthenie Brustkorbschmerz Schüttelfrost Fieber Unwohlsein Schmerz Ödem peripher	Hypothermie	Neonatales Arzneimittel-entzugssyndrom (siehe Abschnitt 4.6)
<i>Untersuchungen</i>		Abnormer Leberfunktions-test Gewichtsabnahme	Erhöhter Kreatininwert im Blut	Erhöhte Transaminasewerte

<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>		Verletzung	Hitzschlag	
---	--	------------	------------	--

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In Fällen intravenösen Missbrauchs von Arzneimitteln wurden lokale, in manchen Fällen septische Reaktionen (Abszess, Cellulitis) und eine potentiell schwerwiegende akute Hepatitis sowie andere akute Infektionen, wie Pneumonie und Endokarditis, beschrieben (siehe Abschnitt 4.4), wobei diese Nebenwirkungen eher dem Umstand des Missbrauchs als dem Arzneimittel selbst zugeschrieben werden.

Bei Patienten mit ausgeprägter Drogenabhängigkeit kann die initiale Gabe von Buprenorphin zu einem Arzneimittelentzugssyndrom führen, das dem für Naloxon beschriebenen Entzugssyndrom ähnlich ist (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

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

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

### **4.9 Überdosierung**

#### Symptome

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

#### Behandlung

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

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

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

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Mittel für das Nervensystem; Mittel zur Behandlung von Suchterkrankungen; Mittel zur Behandlung der Opiatabhängigkeit ATC-Code: N07BC51.

#### Wirkmechanismus

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

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

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

#### Klinische Wirksamkeit

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

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

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Buprenorphin

#### *Resorption*

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

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

Pharmakokinetische Parameter	Buprenorphin/Naloxon 4 mg	Buprenorphin/Naloxon 8 mg	Buprenorphin/Naloxon 16 mg
$C_{max}$ ng/ml	1.84 (39)	3.0 (51)	5.95 (38)
AUC <sub>0-48</sub> stunde ng/ml	12.52 (35)	20.22 (43)	34.89 (33)

#### *Verteilung*

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

#### *Biotransformation und Eliminierung*

Buprenorphin wird durch 14-N-Dealkylierung und Glukuronidierung des Stammoleküls und des dealkylierten Metaboliten metabolisiert. Klinische Daten bestätigen, dass CYP3A4 für die N-Dealkylierung von Buprenorphin verantwortlich ist. N-Dealkylbuprenorphin ist ein  $\mu$ -Opioideagonist mit einer schwachen intrinsischen Aktivität.

Die Eliminierung von Buprenorphin verläuft mit einer mittleren Plasma-Halbwertszeit von 32 Stunden bi- oder tri-exponentiell.

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

## Naloxon

### *Resorption und Verteilung*

Nach intravenöser Applikation wird Naloxon rasch verteilt (Distributionshalbwertszeit ~ 4 Minuten).

Nach oraler Gabe ist Naloxon kaum im Plasma nachweisbar. Nach sublingualer Gabe von Buprenorphin/Naloxon sind die Plasmaspiegel von Naloxon niedrig und nehmen rasch ab.

### *Biotransformation*

Das Arzneimittel wird in der Leber, vorwiegend durch Glukuronidierung, metabolisiert und über den Urin ausgeschieden. Naloxon hat eine mittlere Plasma-Halbwertszeit von 1,2 Stunden.

## Besondere Patientengruppen

### *Ältere Patienten*

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten zu älteren Patienten vor.

### *Nierenfunktionsstörung*

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

### *Leberfunktionsstörung*

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

Tabelle 3 fasst die Ergebnisse einer klinischen Studie nach Einzeldosisgabe von Buprenorphin/Naloxon 2,0/0,5 mg an gesunde Probanden und an Probanden mit Leberfunktionsstörungen zusammen.

<b>Tab. 3: Auswirkungen von Leberfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Buprenorphin und Naloxon nach Anwendung von Buprenorphin/Naloxon (Veränderungen im Vergleich zu gesunden Probanden)</b>			
<b>PK Parameter</b>	<b>Leichte Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Class A) (n=9)</b>	<b>Mittelschwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Class B) (n=8)</b>	<b>Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Class C) (n=8)</b>
<b>Buprenorphin</b>			
C <sub>max</sub>	1,2fache Erhöhung	1,1fache Erhöhung	1,7fache Erhöhung
AUC <sub>last</sub>	Vergleichbar zur gesunden Kontrollgruppe	1,6fache Erhöhung	2,8fache Erhöhung
<b>Naloxon</b>			
C <sub>max</sub>	Vergleichbar zur gesunden Kontrollgruppe	2,7fache Erhöhung	11,3fache Erhöhung
AUC <sub>last</sub>	0,2fache Erhöhung	3,2fache Erhöhung	14,0fache Erhöhung

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

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat  
Mannitol (Ph.Eur.)  
Povidon  
Maisstärke  
Citronensäure  
Natriumcitrat (Ph.Eur.)  
Ascorbinsäure  
Dinatriumedetat  
Acesulfam-Kalium (E 950)  
Citronen-Aroma  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)



## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

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

Nicht über 30 °C lagern.

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

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

Blisterpackungen aus OPA/Al/PVC-AL

Packungsgrößen: 7, 14, 21, 28 und 30 Sublingualtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Laboratoires SMB S.A  
Rue de la Pastorale 26-28  
1080 Brüssel  
BELGIEN  
Tel. +32 2 4114828  
Fax +32 2 4112828

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

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

## **10. STAND DER INFORMATION**

15.05.2020

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig