

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

### 2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Buprenorphin Ethypharm 0,4 mg Sublingualtabletten: Eine Sublingualtablette enthält 0,4 mg Buprenorphin (als Buprenorphinhydrochlorid).  
Sonstiger Bestandteil: Eine Tablette enthält 17,82 mg Lactose.

Buprenorphin Ethypharm 2 mg Sublingualtabletten: Eine Sublingualtablette enthält 2 mg Buprenorphin (als Buprenorphinhydrochlorid).  
Sonstiger Bestandteil: Eine Tablette enthält 30,51 mg Lactose.

Buprenorphin Ethypharm 8 mg Sublingualtabletten: Eine Sublingualtablette enthält 8 mg Buprenorphin (als Buprenorphinhydrochlorid).  
Sonstiger Bestandteil: Eine Tablette enthält 28,43 mg Lactose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3 DARREICHUNGSFORM

Sublingualtablette.

Buprenorphin Ethypharm 0,4 mg Sublingualtabletten: Weiße, runde, bikonvexe, unbeschichtete Tablette mit der Prägung „→“ auf einer Seite.

Buprenorphin Ethypharm 2 mg Sublingualtabletten: Weiße, runde, bikonvexe, unbeschichtete Tablette mit der Prägung „2“ auf der einen Seite und „→“ auf der anderen Seite.

Buprenorphin Ethypharm 8 mg Sublingualtabletten: Weiße, runde, bikonvexe, unbeschichtete Tablette mit der Prägung „8“ auf der einen Seite und „→“ auf der anderen Seite.

### 4 KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

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

#### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Therapie ist zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen über 15 Jahren vorgesehen, die einer Suchtbehandlung zugestimmt haben.

Bei Einleitung einer Therapie mit Buprenorphin sollte sich der Arzt bewusst sein, dass Buprenorphin ein partiell agonistisches Wirkprofil besitzt und bei opioidabhängigen Patienten Entzugssymptome hervorrufen kann.

Vor Einleitung der Behandlung 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 die Einleitung der Therapie mit Buprenorphin erst dann erfolgen, wenn objektive und eindeutige Anzeichen eines Entzugs vorliegen.

Die Verabreichung erfolgt sublingual. Der Arzt muss den Patienten darüber informieren, dass die sublinguale Anwendung die einzige wirksame und sichere Art der Anwendung dieses Arzneimittels darstellt. Die Tablette wird bis zur Auflösung unter der Zunge gehalten. Dies dauert in der Regel 5 bis 10 Minuten.

Vor Einleitung der Therapie sollten die Leberfunktionswerte und der Virushepatitis-Status bestimmt werden. Bei Patienten mit einer Virushepatitis, Patienten, die Begleitmedikationen erhalten (siehe Abschnitt 4.5) und/oder bei denen eine Leberfunktionsstörung vorliegt, besteht ein erhöhtes Risiko für eine Leberschädigung. Es wird daher eine regelmäßige Kontrolle der Leberfunktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Initialtherapie

Die Anfangsdosis beträgt zwischen 0,8 und 4 mg und wird einmal täglich verabreicht.

- Opioidabhängige Patienten ohne vorherigen Entzug: Eine Dosis Buprenorphintabletten wird sublingual mindestens 6 Stunden nach der letzten Anwendung des Opioids verabreicht oder wenn die ersten Anzeichen eines Entzugs auftreten.
- Patienten, die Methadon erhalten: Vor Beginn der Buprenorphintherapie sollte die Methadondosis auf maximal 30 mg pro Tag reduziert werden. Buprenorphin kann bei methadonabhängigen Patienten Entzugssymptome auslösen.

#### Dosisanpassung und Erhaltungsdosis:

Die Dosis von Buprenorphin sollte entsprechend der klinischen Wirkung beim einzelnen Patienten schrittweise erhöht werden und darf eine maximale tägliche Einzeldosis von 24 mg nicht überschreiten. Die Dosistitration erfolgt auf Grundlage einer Neubewertung des klinischen und psychologischen Status des Patienten.

Zu Beginn der Behandlung wird eine tägliche Ausgabe von Buprenorphin an den Patienten empfohlen. Später kann nach der Stabilisierung des Patienten ein Vorrat für mehrere Behandlungstage ausgegeben werden (begrenzt auf maximal 7 Tage oder entsprechend den lokalen Bestimmungen).

#### Dosisreduktion und Beenden der Therapie:

Nach Erreichen einer zufriedenstellenden Stabilisationsdauer kann die Dosis allmählich auf eine niedrigere Erhaltungsdosis reduziert werden; gegebenenfalls kann bei entsprechender Einschätzung durch den Arzt die Therapie bei manchen Patienten beendet werden. Die zur Verfügung stehenden Sublingualtabletten in den Dosisstärken 0,4 mg, 2 mg und 8 mg ermöglichen eine schrittweise Reduzierung der Dosis. Nach Beendigung der Buprenorphintherapie sollte der Patient überwacht werden, da die Möglichkeit eines Rückfalls besteht.

#### Patienten mit Leberfunktionsstörungen:

Die Auswirkung einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Buprenorphin ist nicht bekannt. Da Buprenorphin extensiv metabolisiert wird, sind die Plasmaspiegel voraussichtlich höher bei Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Leberfunktionsstörung.

#### Patienten mit Nierenfunktionsstörungen:

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine Änderung der Buprenorphin-Dosis erforderlich. Bei der Anwendung bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (CLcr < 30 ml/min) ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Buprenorphin oder einen der sonstigen Bestandteile
- Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren
- Schwere respiratorische Insuffizienz
- Schwere Leberinsuffizienz
- Akuter Alkoholismus oder Delirium tremens
- Stillende Frauen

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

#### Warnhinweise

Buprenorphin wird nur zur Behandlung der Opioidabhängigkeit empfohlen. Es wird außerdem empfohlen, dass die Therapie von einem Arzt verordnet wird, der eine umfassende Versorgung des drogenabhängigen Patienten sicherstellt.

- Der Arzt sollte, insbesondere zu Beginn der Behandlung, das Risiko eines Missbrauchs bzw. nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs (z. B. i.v. Verabreichung) berücksichtigen.
- Nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch: Nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch bezieht sich auf die Einführung von sublingualem Buprenorphin in den illegalen Markt entweder durch Patienten oder durch Personen, die durch Diebstahl an Patienten oder aus Apotheken an das Arzneimittel gelangen. Diese illegale Verwendung kann zu neuen Abhängigen führen, die sublinguales Buprenorphin als Hauptdroge missbrauchen, mit den Risiken einer Überdosierung, der Ausbreitung von hämatogen übertragenen Virusinfektionen, einer Atemdepression und einer Leberschädigung.
- Beschleunigter Entzug: Bei Einleitung einer Therapie mit sublingualem Buprenorphin muss sich der Arzt bewusst sein, dass Buprenorphin ein partiell agonistisches Wirkprofil besitzt und bei opioidabhängigen Patienten Entzugssymptome hervorrufen kann, insbesondere wenn es weniger als 6 Stunden nach der letzten Anwendung von Heroin oder einem anderen kurzwirksamen Opioid oder weniger als 24 Stunden nach der letzten Methadon-Dosis verabreicht wird. Umgekehrt können Entzugssymptome auch mit einer suboptimalen Dosierung assoziiert sein.  
Das Risiko schwerwiegender unerwünschter Ereignisse wie Überdosierung oder Therapieabbruch ist größer, wenn der Patient eine zu niedrige Dosis sublinguales Buprenorphin erhält und Entzugssymptome weiterhin mit Opioiden, Alkohol oder sonstigen sedativen Hypnotika, insbesondere Benzodiazepinen, selbst behandelt.
- Abhängigkeit: Buprenorphin wirkt am  $\mu$ -Opioidrezeptor partiell agonistisch. Eine Dauertherapie führt zu einer Abhängigkeit vom Opioidtyp. Ein Absetzen der Therapie kann zu einem Entzugssyndrom führen, das auch verzögert eintreten kann.
- Atemdepression: Es wurden einige Todesfälle infolge einer Atemdepression beschrieben, insbesondere bei kombinierter Anwendung von Buprenorphin mit Benzodiazepinen (siehe Abschnitt 4.5) oder wenn Buprenorphin nicht gemäß der Produktinformation angewendet wurde.

- Hepatitis und hepatische Ereignisse: In klinischen Studien und in Nebenwirkungsmeldungen nach Markteinführung wurden bei Opioidabhängigen Fälle einer akuten Leberschädigung berichtet. Das Spektrum der Veränderungen reicht von vorübergehenden asymptomatischen Erhöhungen der Lebertransaminasen bis hin zu Fällen einer Leberinsuffizienz. In vielen Fällen könnte das Vorbestehen veränderter Leberenzymwerte, das Vorliegen einer Infektion mit dem Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Virus, die gleichzeitige Anwendung von anderen potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln (*Aspirin, Amiodaron, Protease-Inhibitoren, Isoniazid*) oder ein fortdauernder intravenöser Drogenmissbrauch ursächlich sein oder dazu beitragen. Vor der Verordnung von sublingualem Buprenorphin und während der Therapie müssen diese zugrundeliegenden Faktoren berücksichtigt werden. Bei Verdacht auf ein hepatisches Ereignis mit unbekannter Ursache ist eine weitergehende Untersuchung erforderlich. Wenn der Verdacht besteht, dass Buprenorphin die Ursache einer Lebernekrose oder eines Ikterus ist, muss das Arzneimittel so schnell abgesetzt werden, wie es der klinische Zustand des Patienten zulässt. Bei allen Patienten sollten regelmäßig die Leberfunktionswerte kontrolliert werden.
- Bei Patienten, die mit CYP3A4-Inhibitoren behandelt werden, sollte die Dosistitration vorsichtig erfolgen, da CYP3A4-Inhibitoren die Plasmaspiegel von Buprenorphin erhöhen können (siehe Abschnitt 4.5). Bei diesen Patienten kann eine geringere Dosis ausreichend sein.
- Das Arzneimittel kann Benommenheit hervorrufen, die durch andere zentral wirkende Substanzen wie Alkohol, Tranquilizer, Sedativa oder Hypnotika verstärkt werden kann (siehe Abschnitt 4.5).
- Dieses Arzneimittel kann orthostatische Hypotonie verursachen.
- Sportler müssen sich der Tatsache bewusst sein, dass es durch die Anwendung dieses Arzneimittels zu positiven „Dopingtests“ kommen kann.

#### Anwendung bei Kindern

Für Kinder unter 15 Jahren stehen keine Daten zur Verfügung, daher sollte bei ihnen Buprenorphin nicht angewendet werden.

#### Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

- Asthma oder respiratorischer Insuffizienz (Fälle von Atemdepression wurden unter Buprenorphin beschrieben);
- Niereninsuffizienz (20 % der verabreichten Dosis wird renal eliminiert; daher kann die Ausscheidung über die Nieren verlängert sein);
- Leberinsuffizienz (der hepatische Metabolismus von Buprenorphin kann verändert sein);
- wie bei anderen Opioiden, ist bei Anwendung von Buprenorphin Vorsicht geboten bei Patienten mit Kopfverletzungen, einem erhöhten Hirndruck, einer Hypotonie, einer Prostatahypertrophie oder einer Harnröhrenstenose.

#### Sonstiger Bestandteil:

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

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

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

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

- Benzodiazepinen: Diese Kombination kann eine zentrale Atemdepression verstärken und zum Tode führen. Deshalb muss die Dosis individuell titriert und der Patient sorgfältig

überwacht werden. Auch das Missbrauchsrisiko sollte berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.4).

- anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln, anderen Opioidderivaten (z. B. Methadon, Analgetika und Antitussiva), bestimmten Antidepressiva, sedierenden H1-Rezeptorantagonisten, Barbituraten, Anxiolytika außer Benzodiazepinen, Neuroleptika, Clonidin und verwandten Substanzen. Diese Kombinationen verstärken die dämpfende Wirkung auf das zentrale Nervensystem.
- Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer): Ausgehend von der Erfahrung mit Morphin ist eine Steigerung der Wirkung von Opioiden möglich.
- Bisher wurde keine erkennbare Wechselwirkung mit Kokain beschrieben, der Substanz, die von Mischkonsumenten am häufigsten zusammen mit Opioiden angewendet wird.

Ein Verdachtsfall einer Wechselwirkung zwischen einer Buprenorphinjektion und Phenprocoumon, die zu Purpura führte, wurde berichtet.

In einer Studie zur Wechselwirkung von Buprenorphin mit Ketoconazol (einem starken CYP3A4-Inhibitor) wurden erhöhte  $C_{max}$ - und AUC-Werte für Buprenorphin (ungefähr 70 % bzw. 50 %) und zu einem geringeren Grad für den Metaboliten Norbuprenorphin gemessen. Patienten, die Buprenorphin erhalten, sind engmaschig zu überwachen und die Buprenorphin-Dosis sollte halbiert werden, wenn eine Behandlung mit Ketoconazol eingeleitet wird.

Obwohl keine Daten aus klinischen Studien vorliegen, kann auch die Anwendung anderer CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Gestoden, Troleandomycin, die HIV-Protease-Inhibitoren Ritonavir, Indinavir und Saquinavir) die Konzentrationen von Buprenorphin und Norbuprenorphin erhöhen. Bei Beginn einer solchen Behandlung ist eine ähnliche Dosisreduktion zu erwägen.

Die Wechselwirkung von Buprenorphin mit CYP3A4-Induktoren wurde nicht untersucht. Daher wird empfohlen, Patienten, die Buprenorphin erhalten, engmaschig zu überwachen, wenn eine gleichzeitige Anwendung von Enzyminduktoren (z. B. Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin) vorgesehen ist. Durch eine Anwendung dieser Arzneimittel kann der Metabolismus von Buprenorphin beschleunigt werden. Die Buprenorphindosis sollte entsprechend erhöht werden, wenn der Patient von einem verminderten Nutzen von Buprenorphin berichtet oder erneut Suchtverlangen nach illegalen Drogen auftritt.

## 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Es liegen zurzeit keine ausreichenden Erfahrungen zur Anwendung beim Menschen während der Schwangerschaft vor, um eine potentielle missbildende oder fetotoxische Wirkung von Buprenorphin zu bewerten.

Am Ende der Schwangerschaft können hohe Dosen auch nach kurzer Anwendungsdauer beim Neugeborenen Atemdepression hervorrufen. Während der letzten drei Schwangerschaftsmonate kann eine Daueranwendung von Buprenorphin für ein Entzugssyndrom beim Neugeborenen verantwortlich sein. Buprenorphin sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Patientin macht die Behandlung mit Buprenorphin notwendig und der mögliche Nutzen rechtfertigt das potenzielle Risiko für den Fötus.

### Stillzeit

Untersuchungen an Ratten haben gezeigt, dass Buprenorphin die Laktation hemmen kann. Außerdem geht Buprenorphin in die Muttermilch über. Daher sollte während der Behandlung nicht gestillt werden.

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

Buprenorphin kann Benommenheit verursachen, insbesondere wenn es mit Alkohol oder zentral dämpfenden Arzneimitteln eingenommen wird. Daher sollte dem Patienten abgeraten werden, Fahrzeuge zu führen oder Maschinen zu bedienen (siehe Abschnitt 4.5).

#### 4.8 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 Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $\leq 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $\leq 1/1.000$ ); sehr selten ( $\leq 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

|  |               |  |
|--|---------------|--|
| Erkrankungen des Immunsystems                              | Sehr selten:  | Anaphylaktischer Schock, angioneurotisches Ödem (Quincke-Ödem), Bronchospasmus |
| Psychiatrische Erkrankungen                                | Häufig:       | Angst, Nervosität  |
|  | Gelegentlich: | Halluzinationen  |
| Erkrankungen des Nervensystems                             | Sehr häufig:  | Insomnie   |
|  | Häufig:       | Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerzen   |
| Augenerkrankungen  | Häufig:       | Tränenflussstörung   |
| Herzerkrankungen   | Häufig:       | Anomalien im EKG (QT-Verlängerung)   |
| Gefäßerkrankungen  | Häufig:       | Synkope, orthostatische Hypotonie  |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Häufig:       | Rhinorrhoe   |
|  | Gelegentlich: | Atemdepression   |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                    | Häufig:       | Obstipation, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen                     |
| Leber- und Gallenerkrankungen                              | Gelegentlich: | Lebernekrose, Hepatitis  |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes         | Häufig:       | Schwitzen  |
| Allgemeine Erkrankungen                                    | Sehr häufig:  | Asthenie, Entzugssyndrom   |
|  | Häufig:       | Rückenschmerzen, Schüttelfrost   |

In Fällen intravenösen Missbrauchs wurden lokale, mitunter septische, Reaktionen und eine möglicherweise schwere akute Hepatitis beschrieben (siehe Abschnitt 4.4).

## 4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung sind allgemeine supportive Maßnahmen einzuleiten, u. a. eine engmaschige Kontrolle des respiratorischen und kardialen Zustands des Patienten. Das Hauptsymptom, bei dem eine Intervention erforderlich ist, ist eine Atemdepression, die zum Atemstillstand und zum Tod führen könnte. Bei Erbrechen ist darauf zu achten, dass es nicht zu einer Aspiration des Erbrochenen kommt.

*Behandlung:* Intensivmedizinische Standardmaßnahmen und eine symptomatische Behandlung der Atemdepression sind einzuleiten. Offene Atemwege und eine unterstützende oder kontrollierte Beatmung müssen sichergestellt werden. Der Patient sollte in eine Einrichtung verbracht werden, die über eine komplette Ausrüstung zur Wiederbelebung verfügt. Die Anwendung eines Opioid-Antagonisten (d. h. Naloxon) wird empfohlen, trotz des möglicherweise mäßigen Effekts zur Behebung der Atemdepression durch Buprenorphin verglichen mit der Wirkung bei Opioid-Vollagonisten.

Bei der Bestimmung der Dauer der Behandlung, die zur Behebung der Wirkungen einer Überdosis erforderlich ist, ist die lange Wirkdauer von Buprenorphin zu berücksichtigen.

## 5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung der Opioidabhängigkeit.  
ATC-Code: N07 BC01

Buprenorphin ist ein partieller Opioid-Agonist/Antagonist, der an die  $\mu$  (mü)- und  $\kappa$  (kappa)-Rezeptoren des Gehirns bindet. Seine Wirksamkeit in der Opioid-Erhaltungstherapie wird auf seine langsam reversible Bindung an die  $\mu$ -Rezeptoren zurückgeführt, die über einen längeren Zeitraum das Bedürfnis des abhängigen Patienten nach Drogen weitgehend reduzieren kann.

Im Rahmen klinisch-pharmakologischer Studien bei Opioidabhängigen wurden bei einer Reihe von Parametern, darunter positive Stimmung, „gute Wirkung“ und Atemdepression, Ceiling-Effekte von Buprenorphin nachgewiesen.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Absorption

Bei oraler Anwendung unterliegt Buprenorphin einem hepatischen First-Pass-Metabolismus, wobei es zu einer N-Dealkylierung und Glukuronidierung im Dünndarm kommt. Die orale Anwendung ist für dieses Arzneimittel daher ungeeignet.

Die Plasmaspitzenkonzentration wird 90 Minuten nach der sublingualen Anwendung erreicht und es existiert eine lineare Beziehung zwischen der verabreichten Dosis und der Plasmakonzentration im Dosisbereich zwischen 2 mg und 16 mg.

#### Verteilung

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

#### Metabolismus und Eliminierung

Buprenorphin wird durch 14-N-Dealkylierung über das Cytochrom P450 CYP3A4 und durch Glukuronidierung des Stammoleküls und des dealkylierten Metaboliten oxidativ zu N-Dealkylbuprenorphin (auch Norbuprenorphin genannt) metabolisiert. Norbuprenorphin ist ein  $\mu$ -Agonist mit einer schwachen intrinsischen Aktivität.

Die Eliminierung von Buprenorphin verläuft bi- oder tri-exponentiell mit einer langen terminalen Eliminationsphase von 20 bis 25 Stunden. Dies ist teilweise durch eine Reabsorption von Buprenorphin nach hydrolytischer Spaltung des Konjugats im Darm und teilweise durch den ausgeprägten lipophilen Charakter des Moleküls begründet.

Buprenorphin wird durch biliäre Exkretion der glukuronidierten Metaboliten (80 %) hauptsächlich über die Fäzes ausgeschieden. Der Rest wird über den Urin ausgeschieden.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die akute Toxizität von Buprenorphin nach oraler und parenteraler Gabe wurde bei Mäusen und Ratten untersucht. Die mediane letale Dosis (LD<sub>50</sub>) bei Mäusen betrug bei intravenöser, intraperitonealer bzw. oraler Verabreichung jeweils 26, 94 bzw. 261 mg/kg. Der LD<sub>50</sub>-Wert bei Ratten betrug bei intravenöser, intraperitonealer bzw. oraler Verabreichung jeweils 35, 243 bzw. 600 mg/kg.

Nach einer einmonatigen kontinuierlichen subkutanen Gabe bei Beagle-Hunden, nach einmonatiger oraler Verabreichung an Rhesusaffen und nach sechs Monaten intramuskulärer Gaben bei Ratten und Pavianen führte Buprenorphin zu einer bemerkenswert geringen Gewebe- und biochemischen Toxizität.

Aus teratologischen Studien an Ratten und Kaninchen wurde geschlussfolgert, dass Buprenorphin nicht embryotoxisch oder teratogen ist und keine ausgeprägten Effekte auf die Entwöhnung hat. Bei Ratten wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität oder die allgemeine reproduktive Funktion festgestellt, dennoch führte die höchste intramuskuläre Dosis (5mg/kg/Tag) bei den Muttertieren zu Schwierigkeiten beim Gebären und zu einer hohen neonatalen Mortalität.

Studien an Ratten und Kaninchen zeigten eine Fetotoxizität einschließlich Postimplantationsverlust. Darüber hinaus führte eine maternale orale Einnahme hoher Dosen während Gestation und Laktation zu einer leichten Entwicklungsverzögerung einiger neurologischer Funktionen (Aufrichtungs- und Schreckreflex) bei neugeborenen Ratten.

Bei Hunden trat nach 52-wöchiger oraler Verabreichung von 75 mg/kg/Tag eine minimale bis mäßige Gallengangshyperplasie mit assoziierter peribiliärer Fibrose auf.

## **6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Lactose-Monohydrat  
Mannitol (Ph. Eur.)  
Maisstärke  
wasserfreie Citronensäure (Ph. Eur.)  
Natriumcitrat 2H<sub>2</sub>O  
Povidon K30  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)  
Talkum  
hochdisperses Siliciumdioxid

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Buprenorphin Ethypharm 0,4 mg Sublingualtabletten: 1 Jahr



Buprenorphin Ethypharm 2 mg Sublingualtabletten, Buprenorphin Ethypharm 8 mg Sublingualtabletten: 2 Jahre

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

Buprenorphin Ethypharm 0,4 mg Sublingualtabletten:] Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Buprenorphin Ethypharm 2 mg Sublingualtabletten, Buprenorphin Ethypharm 8 mg Sublingualtabletten: Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

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

Blisterpackungen aus PVC / Aluminium.

Packungsgrößen mit 7, 28, 70 Sublingualtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Keine besonderen Anforderungen.

### **7 INHABER DER ZULASSUNG**

ETHYPHARM

194, Bureaux de la Colline, Bâtiment D

92213 St Cloud Cedex

France Telefon: +33 (0)1 41 12 17 40

Telefax: +33 (0)1 41 12 29 82

### **8 ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Buprenorphin Ethypharm 0,4 mg Sublingualtabletten: 71916.00.00

Buprenorphin Ethypharm 2 mg Sublingualtabletten: 72005.00.00

Buprenorphin Ethypharm 8 mg Sublingualtabletten: 72006.00.00

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

23.03.2010

### **10 STAND DER INFORMATION**

### **11 VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel