Temgesic 0,2 mg-Sublingualtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Sublingualtablette enthält 0,216 mg Buprenorphinhydrochlorid, entsprechend 0,2 mg Buprenorphin und 29,842 mg Lactose-Monohydrat.
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Weiße, runde Sublingualtabletten mit einseitiger Prägung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

– Behandlung starker und sehr starker Schmerzzustände, z.B. postoperativer und posttraumatischer Schmerzen, Schmerzen bei Herzinfarkt und Neoplasmen;
– Erzielung von Schmerzfreiheit im Rahmen der Prämedikation.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung sollte der Stärke der Schmerzen und der individuellen Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden. Eine Tagesmaximaldosis von 5 mg soll nicht überschritten werden, da eine Steigerung der analgetischen Wirkung nicht zu erwarten ist.
Als Einzeldosis empfiehlt sich bei Erwachsenen die Gabe von 0,2-0,4 mg Buprenorphin (1 Temgesic 0,2 mg Sublingualtablette bzw. 1 Temgesic 0,4 mg Sublingualtablette), welche langsam unter der Zunge zergehen zu lassen sind. Die Wirkung tritt nach ca. 30 Minuten ein und hält 6-8 Stunden an. Falls erforderlich, können daher 0,2-0,4 mg Buprenorphin alle 6-8 Stunden gegeben werden. Wird bei dieser Dosierung jedoch keine Schmerzfreiheit erzielt, so kann die Dosis erhöht werden. Bei schweren chronischen Schmerzen (z.B. maligner Genese) soll die Dosierung der Schmerzintensität angepasst und regelmäßig nach festem Zeitschema verabreicht werden.
Prämedikation: 0,4 mg Buprenorphin (2 Temgesic 0,2 mg Sublingualtabletten bzw. 1 Temgesic 0,4 mg Sublingualtablette) 2 Stunden präoperativ.
Kinder mit einem Körpergewicht ab ca. 35 kg können 0,2 mg Buprenorphin (1 Temgesic 0,2 mg Sublingualtablette) erhalten, bei Bedarf alle 6-8 Stunden. Dies entspricht einer durchschnittlichen Einzeldosis von 6 µg/kg Körpergewicht. Bei Kindern ab einem Körpergewicht von ca. 45 kg können bis zu 0,4 mg Buprenorphin (2 Temgesic 0,2 mg Sublingualtabletten bzw. 1 Temgesic 0,4 mg Sublingualtablette) alle 6-8 Stunden verabreicht werden. Dies entspricht einer maximalen Einzeldosis von 9 µg/kg Körpergewicht.
Die Sublingualtabletten sind nicht teilbar. Kinder unter 35 kg Körpergewicht sollten daher Temgesic-Ampullen injiziert bekommen.
Buprenorphin soll bei Kindern unter 1 Jahr nicht angewendet werden.
Bei Alterspatienten reicht häufig schon eine Einzeldosis von 1 Temgesic 0,2 mg-Sublingualtablette aus.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Da die Pharmakokinetik von Buprenorphin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verändert sein kann, ist bei diesen Patienten unter Umständen eine niedrigere Anfangsdosis und eine vorsichtige Dosistitration erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Die Sublingualtabletten sind unter die Zunge zu legen und lösen sich innerhalb von 2-3 Minuten von selbst auf. Die Sublingualtabletten dürfen nicht gelutscht, gekaut oder geschluckt werden, da dies die Wirkung wesentlich beeinträchtigt. Bei sehr trockener Mundschleimhaut können einige Tropfen Flüssigkeit den Lösungsvorgang beschleunigen.
Ambulante Patienten sollten nach der Verabreichung 1-2 Stunden ruhen. Die Dauer der Anwendung ist abhängig von Art und Stärke der Schmerzen.

4.3 Gegenanzeigen

Temgesic Sublingualtabletten dürfen nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, bei Kindern unter 1 Jahr, bei körperlicher Abhängigkeit von Opioiden, manifesten Atemfunktionsstörungen. Bei eingeschränkter Atemfunktion (Asthma bronchiale, Emphysembronchitis) darf Buprenorphin nur unter besonderer Überwachung angewendet werden.
Bei Patienten mit erhöhtem Schädelinnendruck ist die Anwendung besonders kritisch abzuwägen, da starke Analgetika den intrakraniellen Druck erhöhen bzw. die Beurteilung des klinischen Zustandes stören können.
Buprenorphin soll während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Atemdepression

Wie bei anderen stark wirksamen Opioiden kann innerhalb des empfohlenen Dosisbereichs bei Patienten unter therapeutischen Dosen von Temgesic eine klinisch bedeutsame Atemdepression auftreten. Temgesic ist mit Vorsicht bei Patienten mit beeinträchtigter Atemfunktion (z.B. chronisch-obstruktive Lungenerkrankung,

Asthma, Cor pulmonale, verringerte Atemreserve, Hypoxie, Hyperkapnie oder vorbestehende Atemdepression) anzuwenden. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Temgesic Patienten verabreicht wird, die Arzneimittel mit zentral dämpfender/atemdepressiver Wirkung gegenwärtig einnehmen oder vor kurzem angewendet haben (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten mit körperlichen und/oder den oben genannten pharmakologischen Risikofaktoren ist eine Überwachung erforderlich, und es kann eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden.

Abhängigkeit

Buprenorphin ist ein partieller µ (mu)-Opiatrezeptor-Agonist und die chronische Anwendung führt zu einer Abhängigkeit vom Opioid-Typ, allerdings auf einem niedrigeren Level als bei einer Substanz mit vollagonistischer Wirkung, wie z.B. Morphin.

Ein abruptes Absetzen der Behandlung wird nicht empfohlen, da es zu einem verzögert auftretenden Entzugssyndrom kommen kann.

Bei hierfür empfänglichen Patienten kann eine Abhängigkeit zur Selbstmedikation des Arzneimittels führen, obwohl die Schmerzzustände nicht länger bestehen. Patienten dürfen die vom Arzt verordnete Dosierung von Temgesic nicht überschreiten und es ist ihnen dringend anzuraten, mit ihrem Arzt in Verbindung zu treten, wenn gegenwärtig weitere verschreibungspflichtige Arzneimittel angewendet oder für die künftige Anwendung verordnet werden.

Anwendung bei opioidabhängigen Patienten

Temgesic kann Entzugssymptome bei opioidabhängigen Patienten hervorrufen, die Opioid-Vollagonisten wie Methadon oder Heroin erhalten.

In gleicher Weise sollte Temgesic als Analgetikum nur mit Vorsicht bei Personen verschrieben werden, die bekannterweise Missbrauch betreiben oder bei Patienten mit Opioidabhängigkeit in der Anamnese. Der gegenwärtig bestehende Ausprägungsgrad der Abhängigkeit sollte bei Patienten mit nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch und Missbrauch von Opioiden in der Anamnese vor einer Behandlung mit Temgesic beurteilt werden.

Beeinträchtigte Leberfunktion

Der Einfluss einer beeinträchtigten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Buprenorphin wurde in einer Anwendungsbeobachtung untersucht. Da Buprenorphin überwiegend in der Leber verstoffwechselt wird, wurden bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung erhöhte Plasmaspiegel von Buprenorphin beobachtet. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer durch erhöhte Buprenorphinkonzentration verursachte Toxizität oder Überdosierung überwacht werden. Temgesic sollte bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

Nierenerkrankungen

Bei der Gesamtclearance von Buprenorphin spielt die renale Elimination eine relativ kleine Rolle (~30%), so dass auf Grund der Nierenfunktion in der Regel keine Dosisanpassung erforderlich ist. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kommt es zu einer Anreicherung von Buprenorphin-Metaboliten. Bei der Behandlung von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist Vorsicht angezeigt (CLcr <30 ml/min).

Anwendung bei ambulanten Patienten

Buprenorphin kann die mentalen oder körperlichen Fähigkeiten beeinträchtigen, die für potentiell gefährliche Tätigkeiten erforderlich sind, wie z. B. Steuern eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen. Die Patienten sind entsprechend zu warnen.

Kardiovaskuläre Wirkungen

Buprenorphin kann bei einigen Patienten eine geringe Senkung der Pulsfrequenz und des Blutdrucks hervorrufen.

Wie andere Opioide kann Buprenorphin bei ambulanten Patienten eine orthostatische Hypotonie hervorrufen.

Kopfverletzungen und erhöhter intrakranieller Druck

Wie andere stark wirksame Opioide kann Buprenorphin möglicherweise den Liquordruck erhöhen und sollte mit Vorsicht bei Patienten mit Kopfverletzungen, intrakraniellen Läsionen und anderen Zuständen mit möglicher Erhöhung des Liquordrucks angewendet werden.

Buprenorphin kann Miosis und Veränderungen des Bewusstseinszustands verursachen, die eine Beurteilung durch den Patienten beeinträchtigt.

Akute abdominale Erkankungen

Wie bei anderen µ-Opioidrezeptor-Agonisten könnte die Gabe von Buprenorphin die Diagnose und den Verlauf bei Patienten mit akuten abdominalen Erkrankungen verschleiern.

Monoaminoxidase-Hemmer (MAOIs)

Aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen, welche bei Substanzen der gleichen Substanzklasse wie Buprenorphin berichtet wurden, sollte die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin und MAO-Hemmern innerhalb der vorausgegangenen zwei Wochen vermieden werden.

Allgemeine Warnhinweise für die Arzneimittelklasse der Opioide

Bei Patienten mit folgenden Erkrankungen ist eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung erforderlich:

- Myxödem oder Hypothyreoidismus
- Nebenniereninsuffizienz (z.B. Morbus Addison)
- ZNS-Depression oder Koma

– toxische Psychosen
– Prostatahypertrophie oder Harnleiterstenose
– akute Alkoholkrankheit
– Delirium tremens
– Kyphoskoliose
– Vorsicht bei älteren oder geschwächten Patienten

Hereditäre Galactoseintoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-/Galactose-Malabsorption

Temgesic enthält Lactosemonohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-/Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht verwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Benzodiazepine

Es traten einige Todesfälle und Koma auf, wenn Suchtkranke gleichzeitig Buprenorphin und Benzodiazepine missbräuchlich anwendeten.

Von respiratorischem und kardiovaskulärem Kollaps wurde bei Patienten berichtet, die mit therapeutischen Dosen von Diazepam und analgetischen Dosen von Buprenorphin behandelt wurden. Folglich sollten Dosen begrenzt werden und diese Kombination muss insbesondere in den Fällen vermieden werden, in denen ein Missbrauchsrisiko besteht. Patienten dürfen Benzodiazepine nur wie ärztlich verordnet gleichzeitig mit diesem Arzneimittel anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Alkohol

Buprenorphin sollte nicht zusammen mit alkoholischen Getränken oder Alkohol enthaltenden Arzneimitteln eingenommen werden. Durch Alkohol wird die sedierende Wirkung von Buprenorphin verstärkt (siehe Abschnitt 4.7).

Weitere zentral dämpfende/atemdepressive Substanzen

Bei Einnahme zusammen mit Buprenorphin kann die dämpfende Wirkung auf das Zentralnervensystem verstärkt werden. Das verminderte Niveau der Aufmerksamkeit kann dazu führen, das das Lenken eines Fahrzeugs und die Nutzung von Maschinen gefährlich werden.

Zu denzentral dämpfenden Substanzen zählen andere Opioid-Derivate (wie z. B. Methadon, Analgetika, Antitussiva), Anästhetika, Phenothiazine, andere Tranquilizer und sedierende Schlafmittel, bestimmte Antidepressiva, sedierende H1-Rezeptorantagonisten, Barbiturate, andere Anxiolytika als Benzodiazepine, Neuroleptika, Clonidin und verwandte Substanzen.

Naltrexon

Naltrexon ist ein Opioidantagonist der die pharmakologischen Wirkungen von Buprenorphin blockieren kann. Bei Patienten, die derzeit mit Naltrexon behandelt werden, können die beabsichtigten therapeutischen Wirkungen von Buprenorphin möglicherweise nicht erzielt werden. Bei Patienten, die eine physische Abhängigkeit von den Buprenorphin-Wirkungen entwickelt haben, kann es zum plötzlichen Einsetzen von Opioidentzugssymptomen kommen.

Weitere Opioidanalgetika

Die schmerzhemmende Wirkung vollagonistischer Opioide könnte durch kompetitive Rezeptorblockade durch den partiellen Agonisten Buprenorphin reduziert werden.

Bei Patienten, die eine physische Abhängigkeit von Vollagonisten entwickelt haben, könnte die Gabe des partiellen Agonisten Buprenorphin Entzugserscheinungen hervorrufen (siehe auch Abschnitt 4.4.).

CYP3A4-Hemmer

Nachdem der Metabolismus von Buprenorphin über das Isozym CYP3A4 erfolgt, könnte die gleichzeitige Gabe von CYP3A4-Inhibitoren zu einer herabgesetzten Clearance von Buprenorphin führen. Eine engmaschige Überwachung ist daher bei Patienten erforderlich, die Buprenorphin gleichzeitig mit CYP3A4-Inhibitoren wie Macrolid-Antibiotika (z.B. Erythromycin), Antimykotika der Azol-Klasse (z.B. Ketoconazol) oder Protease-Hemmern (z.B. Ritonavir) erhalten. Vorsicht ist angeraten bei der Gabe von Temgesic an Patienten, die diese Arzneimittel anwenden, und es sollten gegebenenfalls Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden.

CYP3A4-Induktoren

CYP3A4-Induktoren wie Phenobarbital, Rifampicin, Carbamazepin und Phenytoin, induzieren den Metabolismus und können zu einer erhöhten Clearance von Buprenorphin führen. Vorsicht ist angeraten bei der Gabe von Temgesic an Patienten, die diese Arzneimittel anwenden, und es sollten gegebenenfalls Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden.

Monoaminoxidase-Hemmer (MAOIs)

Anhand der Erfahrungen mit Morphin muss bei gleichzeitiger Anwendung von MAO-Hemmern mit Buprenorphin theoretisch mit lebensbedrohlichen Wechselwirkungen (Hirn-, Atem- und Kreislauffunktionsstörungen) im Sinn eines Serotoninsyndromes gerechnet werden. Die Kombination soll bis 2 Wochen nach Absetzen der MAO-Hemmer vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Sonstige

Bekanntermaßen wird durch Halothan die hepatische Clearance herabgesetzt. Nachdem die hepatische Elimination eine relativ große Rolle (~70%) bei der Gesamtclearance von Buprenorphin spielt, könnten bei der Anwendung zusammen mit Halothan niedrigere Initialdosen und vorsichtige Dosistitration erforderlich sein.

In einem Fall wurde über eine mögliche Interaktion von intravenös verabreichtem Buprenorphin und intravenös verabreichtem Triflupromazin berichtet, die zu einem Herzkreislauf-Stillstand führte.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Buprenorphin soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, da es die Plazentaschranke durchdringt. Gegen Ende der Schwangerschaft kann die Gabe hoher Dosen auch nach kurzer Anwendungsdauer zu einer Atemdepression des Neugeborenen führen.

Während des letzten Schwangerschaftstrimesters kann die chronische Anwendung von Buprenorphin für ein Entzugssyndrom bei Neugeborenen verantwortlich sein.

Stillen

Da Buprenorphin und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen, soll Buprenorphin nicht während der Stillzeit angewendet werden.

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

Niedrig dosiertes Buprenorphin kann – insbesondere bei gleichzeitigem Konsum von Alkohol oder der Anwendung von zentral dämpfenden Substanzen – zu Benommenheit führen. Beim Führen eines Fahrzeugs und dem Bedienen von Maschinen ist Vorsicht angeraten (siehe Abschnitt 4.5).

4.8 Nebenwirkungen

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien wurden als sehr häufig auftretende Nebenwirkungen Sedierung, Vertigo, Schwindelgefühl und Übelkeit beobachtet. Müdigkeit und Schlaf, aus dem der Patient leicht geweckt werden kann, können vor allem bei Anwendung in der postoperativen Phase auftreten.

Initial kann es zu Kreislaufdysregulation (insbesondere Blutdruckabfall und Bradykardie) kommen. Es wird daher empfohlen, dass der Patient nach der Verabreichung 1-2 Stunden ruht.

b) Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die nachfolgende Tabelle enthält die aus den klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen und Nebenwirkungen, die nach Inverkehrbringen gemeldet wurden. Eingeschlossen sind auch Ereignisse, die in mindestens 1% der Berichte von medizinischen Fachkräften gemeldet und als erwartet eingestuft wurden.

Schwerwiegende Nebenwirkungen wie anaphylaktischer Schock, Bronchospasmen und angioneurotisches Ödem traten mit unbekannter Häufigkeit auf und wurden ebenfalls aufgenommen.

Systemorganklasse	***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)***	***Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)***
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeit	Anaphylaktischer Schock*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				Appetitverlust	
Psychiatrische Erkrankungen			Verwirrtheitszustände Euphorische Stimmung Nervosität Depression Psychotische Störung Halluzination Depersonalisierung Arzneimittelabhängigkeit **	Dysphorie Agitiertheit	
Erkrankungen des Nervensystems	Sedierung Schwindel	Kopfschmerzen	Dysarthrie Parästhesie Koma Tremor Schläfrigkeit **	Krampfanfälle Anomale Koordination	
Augenerkrankungen		Miosis	Verschwommenes Sehen Doppeltsehen Beeinträchtigung des Sehvermögens Konjunktivitis		
Erkrankungen des Ohrs und des	Drehschwindel		Tinnitus		

Labyrinths					
Herzerkrankungen			Tachykardie Bradykardie Cyanose Atrioventrikulärer Block zweiten Grades		
Gefäßerkrankungen		Hypotonie	Hypertonie Blässe		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Hypoventilation	Dyspnoe Apnoe Atemdepression**		Bronchospasmus*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen	Mundtrockenheit Obstipation Dyspepsie Blähungen	Diarrhö	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hyperhidrose	Juckreiz Hautausschlag	Urtikaria	Angioneurotisches Ödem*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnretention		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Asthenie Erschöpfung Unwohlsein		Unwirksamkeit des Arzneimittels** Arzneimittelwechselwirkung**

* Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungsmeldungen beträgt weniger als 1% der Meldungen während der Marktbeobachtung.

** Nebenwirkung stammt nur aus Spontanmeldung nach Inverkehrbringen und wurde in klinischen Prüfungen nicht beobachtet

In einem Fall wurde nach i.v. Verabreichung eine schwere anaphylaktoide Reaktion beobachtet.

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
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen,
Traisengasse 5,
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
www.basg.gv.at anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Im Fall einer Überdosierung ist vor allem auf eine Atemdepression zu achten.

Am häufigsten kommt es zu einer Miosis; aber auch Erbrechen, Kopfschmerzen, Harn- und Stuhlverhaltung werden häufig beobachtet. Zu einem späteren Zeitpunkt kann es aufgrund des Sauerstoffmangels zu Zyanose und Kreislaufkollaps kommen, Benommenheit, Koma mit Areflexie und Atemlähmung können auftreten.

Trotz der allgemein großen therapeutischen Breite von Buprenorphin kann es nach parenteraler Anwendung schon geringer therapeutischer Dosen gelegentlich zu Atemdepression kommen. Eine Überdosierung der Sublingualtabletten ist wenig wahrscheinlich. Sollte es dennoch dazu kommen, ist mit verstärkten Nebenwirkungen zu rechnen.

Das Risiko schwerer Nebenwirkungen ist aufgrund der raschen Metabolisierung des Wirkstoffs über die Leber (First-Pass-Effekt) gering, wenn Sublingualtabletten geschluckt werden.

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung ist der kardiale und respiratorische Zustand des Patienten engmaschig zu überwachen und es sind entsprechende unterstützende Maßnahmen einzuleiten: Nach einer standardmäßigen Intensivversorgung sind die Symptome der Atemdepression zu behandeln. Offene Atemwege und unterstützende oder kontrollierte künstliche Beatmung müssen sichergestellt werden. Bei Erbrechen ist darauf zu achten, dass es zu keiner Aspiration des Erbrochenen kommt. Der Patient sollte in eine Einrichtung verbracht werden, die mit einer kompletten Apparatur zur Wiederbelebung ausgerüstet ist.

Die Anwendung eines Opioidantagonisten, d.h. Naloxon (Narcanti®) wird trotz des im Vergleich zur Wirkung bei Opioid-Vollagonisten möglicherweise mäßigen Effekts bei der Behebung der Atemsymptome durch

Buprenorphin empfohlen.
Naloxon könnte zur Behebung der durch Buprenorphin hervorgerufenen Atemdepression nicht wirksam sein. Daher sollte die primäre Behandlung der Überdosierung die Wiederherstellung einer angemessenen Atemtätigkeit, im Bedarfsfall durch mechanische Unterstützung, sein
Bei der Festlegung der Behandlungsdauer und der medizinischen Überwachung, die zur Behebung der Auswirkungen einer Überdosis erforderlich sind, ist 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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetikum, Opioid, Oripavin Derivat;
ATC-Code: N02AE01
Buprenorphin ist ein starkes, zentral wirkendes Analgetikum mit opioidagonistischen und -antagonistischen Eigenschaften. Die analgetische Wirkung beruht auf der Interaktion mit spezifischen Opiatrezeptoren (im Wesentlichen µ-Rezeptoren) im Zentralnervensystem. Die lange Wirkdauer von 6 – 8 Stunden wird durch die langsame Dissoziation vom Rezeptor und die begrenzte Aufhebbarkeit der Wirkung durch Morphin-Antagonisten durch die hohe Affinität von Buprenorphin zum Rezeptor erklärt.
Buprenorphin kann einen Abfall oder – selten – auch einen Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck verursachen und wirkt außerdem antitussiv und atemdepressorisch. Wird Buprenorphin nach reinen Opioidagonisten eingesetzt, so kann in Abhängigkeit von der Höhe der Dosis der antagonistische Effekt zum Tragen kommen, d.h. die Wirkung der Agonisten, wie z.B. Morphin, kann abgeschwächt oder aufgehoben werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Buprenorphin wird nach sublingualer Gabe gut resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit nach sublingualer Applikation liegt bei 55%. Die analgetische Wirkung setzt nach sublingualer Gabe nach etwa 30 Minuten ein. Die Wirkung erreicht nach 60 – 120 Minuten ihr Maximum und hält 6 – 8 Stunden an.
Maximale Plasmaspiegel werden ca. 200 Minuten nach sublingualer Gabe erreicht. Wegen der langanhaltenden Rezeptorbindung korrelieren die pharmakodynamischen Wirkungen nicht mit Blutkonzentrationen oder der Eliminationshalbwertszeit von Buprenorphin.
Im menschlichen Plasma wird Buprenorphin zu 96% an Proteine gebunden, größtenteils an Alpha- und Beta-Globuline. Eine Beeinflussung der Proteinbindung von Antikoagulantien (albumingebunden) ist daher wenig wahrscheinlich.

Metabolismus

Buprenorphin wird in der Leber metabolisiert. Es unterliegt einem Phase 1 (N-Dealkylierung)- und einem Phase 2 (O- und/oder N-Glukuronidierung)-Metabolismus.
Unverändertes Buprenorphin und die Metabolite werden auch biliär ausgeschieden. Die Ausscheidung erfolgt innerhalb von 7 Tagen hauptsächlich über die Faeces und zu 27% über den Urin.
Während in den Faeces vor allem unverändertes Buprenorphin nachgewiesen wird, finden sich im Urin vor allem Glukuronid-Konjugate des Buprenorphins und des N-Dealkylbuprenorphins. Die langsame fäkale Exkretionsrate lässt auf das Bestehen eines enterohepatischen Kreislaufs schließen.

Liquorgängigkeit

Buprenorphin durchdringt die Blut-Hirn-Schranke und ist in allen Gehirnabschnitten nachweisbar. Die Konzentration ist in der Hypophyse am höchsten, im Kleinhirn und Rückenmark niedriger.

Plazentagängigkeit

Untersuchungen bei trächtigen Ratten zeigen, dass Buprenorphin die Plazentaschranke passiert. Die Buprenorphingewebespiegel des Feten entsprechen zu Beginn der Schwangerschaft den mütterlichen Plasmaspiegeln. Mit fortschreitender Schwangerschaft ist Buprenorphin teilweise im Gastrointestinaltrakt des Feten nachweisbar.
Erst kurz vor der Geburt kann Buprenorphin von der fetalen Leber abgebaut werden und wird dann in Form von Konjugaten im fetalen Magen-Darm-Trakt angetroffen.

Übergang in die Muttermilch

Untersuchungen an Ratten haben gezeigt, dass Buprenorphin in die Muttermilch übertritt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

In Toxizitätsstudien bei Mäusen und Ratten wurden folgende LD_{50}-Werte für Buprenorphin ermittelt:

Tierart	***Applikationsart***	***LD_{50} (mg/kg)*** ***männlich***	***weiblich***
Maus	i.v.	24 (21 – 27)	29 (26 – 31)
	i.p.	97 (84 – 112)	90 (65 – 125)
	oral	261 (234 – 291)	260 (233 – 304)
Ratte	i.v.	38 (28 – 51)	31 (26 – 37)
	i.p.	197 (145 – 277)	207 (168 – 255)

	oral	>600	>600

Der Tod trat meistens 24 Stunden nach der Verabreichung als Folge der Atemdepression ein. Nach subcutaner Injektion konnten weder bei der Maus (bis 300 mg/kg) noch bei der Ratte (bis 600 mg/kg) LD_{50}-Werte ermittelt werden.
Buprenorphin besitzt eine große therapeutische Breite: Nach intravenöser und intraperitonealer Gabe beträgt der therapeutische Index (LD_{50}/ED_{50}) 3166 bzw. 12313.

Subakute Toxizität

Die orale oder buccale Verabreichung von bis zu täglich 80 mg/kg Buprenorphin über einen Monat führte bei Ratten, Hunden und der Hälfte der Affen zu einer verminderten Gewichtszunahme. Behandlungsbedingte Todesfälle traten nicht ein. Einflüsse auf die hämatologischen oder biochemischen Parameter wurden nicht beobachtet. Leber und Nieren der behandelten Tiere waren leichter als die der Kontrolltiere. Diese Wirkung war nicht dosisabhängig und der verminderten Gewichtszunahme proportional. Die nach dem Töten der Tiere vorgenommenen makroskopischen und histologischen Untersuchungen ergaben keine pathologischen Veränderungen, die auf die Verabreichung des Buprenorphins zurückgeführt werden könnten.

Chronische Toxizität

Die intramuskuläre Verabreichung von täglich 100 µg/kg, 1 mg/kg und 5 mg/kg an Wistar-Ratten über 6 Monate verursachte eine dosisabhängige Verringerung der Körpergewichtszunahme und eine Zunahme des aggressiven Verhaltens. Post mortem wurden keine makroskopischen Veränderungen nachgewiesen. Die histologische Untersuchung zeigte nur lokale Nekrosen an den Injektionsstellen. Auch bei Pavianen führte die tägliche Gabe von 50 µg/kg, 500 µg/kg und 5 mg/kg intramuskulär über 6 Monate zu lokalen Nekrosen an den Injektionsstellen. Bis auf die lokale Gewebedegeneration fanden sich keine weiteren auf die Substanz zurückzuführenden Befunde.

Reproduktionstoxikologie

Bei trächtigen Ratten (6. – 15. Tag der Tragezeit) und Kaninchen (6. – 18. Tag der Tragezeit) erzeugten 0,05 mg/kg oder 0,5 mg/kg täglich keine ungünstigen Befunde. Die Erhöhung der täglichen Dosis auf 5 mg/kg verursachte bei beiden Spezies einen erhöhten Präimplantationsverlust und eine verringerte Gewichtszunahme der Jungen während der ersten drei Lebenstage.
In einer peri- und postnatalen Studie bekamen Ratten vom 15. Tag der Tragezeit an und während der Laktation täglich 0,05, 0,5 oder 5,0 mg/kg Buprenorphin intramuskulär. Es wurde ein dosisabhängiger Rückgang der Überlebensrate der Jungen beobachtet (Kontrollen 88%, niedrige Dosis 74%, mittlere Dosis 71% und höchste Dosis 37%). Bei den mit der niedrigen Dosis behandelten Tieren traten keine unerwünschten Wirkungen auf. Bei der höchsten Dosis, die etwa das 100fache der therapeutischen Dosis betrug, war die Wurfdauer verlängert und die Gewichtszunahme der Mütter nach der Geburt geringer als üblich.

Mutagenens und tumorigenes Potential

Buprenorphin wurde in vivo und in vitro ausreichend bezüglich mutagener Wirkungen geprüft. Die durchgeführten Tests ergaben keinen relevanten Hinweis auf eine mutagene Wirkung.
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

Lactose-Monohydrat
Maisstärke,
Mannitol,
Polyvidon (K30),
wasserfreie Citronensäure,
Natriumcitrat und Magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

12 Monate in der Blisterpackung bestehend aus weißer, undurchsichtiger PVC Folie mit PVDC Beschichtung und Alufolie.
36 Monate in der Blisterpackung bestehend aus Nylon/Aluminium/uPVC-Blister und einer Deckfolie aus PVC/PVdC-beschichteter Aluminiumfolie oder in der 36 ml HDPE-Trockenflasche.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren.
Die Blisterpackung bestehend aus weißer, undurchsichtiger PVC Folie mit PVDC Beschichtung und Alufolie nicht über 25°C lagern.
Die Blisterpackung bestehend aus Nylon/Aluminium/uPVC-Blister und einer Deckfolie aus PVC/PVdC-beschichteter Aluminiumfolie nicht über 30°C lagern.
Die 36 ml HDPE-Trockenflasche nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung bestehend aus weißer, undurchsichtiger PVC Folie mit PVDC Beschichtung und Alufolie;
Blisterpackung bestehend aus Nylon/Aluminium/uPVC-Blister und einer Deckfolie aus PVC/PVdC beschichteter Aluminiumfolie; die Tabletten werden unter Stickstoff-Begasung abgepackt.
36 ml HDPE Flasche mit Trockenwolle mit einem Klickverschluss. Die Tabletten werden unter Stickstoff-Begasung abgepackt.
10, 50 und 100 Stück.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Indivior UK Limited
103-105 Bath Road Slough
Berkshire SL1 3UH
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummer

17.877

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

30. März 1984 / 28. September 2011

10. Stand der Information

Juli 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Suchtgift, Abgabe auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig.
Verschreibung und Abgabe laut letztgültiger Fassung der Suchtgiftverordnung.