

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



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Espranor 2 mg Lyophilisat zum Einnehmen

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter

Wirkung:

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

Espranor 8 mg Lyophilisat zum Einnehmen

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter

Wirkung:

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

3. DARREICHUNGSFORM

Lyophilisat zum Einnehmen

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

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Die Therapie mit Espranor ist zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 15 Jahren bestimmt, die einer Suchtbehandlung zugestimmt haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss unter der Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von Opioidabhängigkeit/-sucht erfolgen.

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

Vorsichtsmaßnahmen vor Einleitung der Therapie:

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

Die Dosierung von Espranor orientiert sich am Auftreten von Entzugssymptomen und muss für jeden Patienten entsprechend der jeweiligen individuellen Situation und dem subjektiven Empfinden eingestellt werden. Generell gilt, dass nach Einstellung der Dosis die niedrigstmögliche Erhaltungstherapie anzustreben ist.

Opioidabhängige Patienten ohne vorherigen Entzug:

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

Patienten unter Methadon:

Vor Beginn der Espranor-Therapie muss die Methadon-Dosis auf maximal 30 mg/Tag reduziert werden. Bei Einleitung einer Buprenorphin-Therapie ist die lange Halb-

wertszeit von Methadon zu berücksichtigen. Die erste Dosis Espranor sollte beim Auftreten von Entzugssymptomen, frühestens jedoch 24 Stunden nachdem der Patient zuletzt Methadon eingenommen hat, angewendet werden. Buprenorphin kann bei methadonabhängigen Patienten Entzugssymptome auslösen.

Dosierung

Initialtherapie (Einleitung):

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

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

Dosisanpassung und Erhaltungstherapie:

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

Seltener als einmal tägliche Gabe:

Nach Erreichen einer zufriedenstellenden Stabilisierung kann die Dosierungshäufigkeit von Espranor auf ein 2-Tages-Intervall herabgesetzt werden, wobei der Patient dann jeweils die doppelte individuell titrierte Tagesdosis erhält. Zum Beispiel kann ein Patient, der auf eine Tagesdosis von 8 mg Buprenorphin stabil eingestellt ist, an jedem zweiten Tag 16 mg Buprenorphin erhalten. An den dazwischenliegenden Tagen erfolgen keine Dosisingaben. 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 soll-

ten jeweils doppelt so hoch sein wie die individuell titrierte Tagesdosis. Die Freitagsdosis sollte das 3-Fache der individuell titrierten Tagesdosis betragen. An den übrigen Tagen erfolgen keine Dosisgaben. Während der Einstellung auf die doppelte bzw. 3-fache Dosis sollte der Patient 3–4 Stunden auf mögliche Überdosierungssymptome hin überwacht werden. Vor der Erhöhung der Buprenorphin-Dosis muss der Beigebruch von anderen zentral dämpfenden Stoffen (z. B. Benzodiazepinen) sicher ausgeschlossen werden. Die an einem Tag gegebene Dosis darf jedoch 18 mg nicht übersteigen. Für Patienten, die eine titrierte Tagesdosis von > 6 mg/Tag benötigen, ist dieses Behandlungsschema nicht geeignet.

Dosisreduktion und Beendigung der Therapie:

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine generelle Änderung der Buprenor-

phin-Dosis erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist Vorsicht geboten (s. Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Anwendung in der Mundhöhle

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

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

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

Der Arzt muss den Patienten darauf hinweisen, dass die Anwendung in der Mundhöhle die einzig wirksame und sichere Art der Anwendung dieses Arzneimittels darstellt (s. Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

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

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

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

Auslösung von Entzugssymptomen:

Bei Einleitung einer Therapie mit Buprenorphin ist vom Arzt das partiell agonistische Wirkungsprofil von Buprenorphin zu berücksichtigen. Buprenorphin kann bei opioidabhängigen Patienten Entzugssymptome hervorrufen, insbesondere wenn es bei einem Suchtpatienten weniger als 6 Stunden nach der letzten Anwendung

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



von Heroin oder einem sonstigen kurz-wirksamen Opioid oder weniger als 24 Stunden nach der letzten Methadon-Dosis angewendet wird. Zur Verhinderung der Auslösung von Entzugssymptomen sollte eine Einleitung mit Buprenorphin erfolgen, wenn objektive und eindeutige Anzeichen eines Entzugs vorliegen (s. Abschnitt 4.2). Umgekehrt können Entzugssymptome auch mit einer suboptimalen Dosierung zusammenhängen.

Atemdepression:

Bei Patienten unter Buprenorphin wurden einige Todesfälle infolge einer Atemdepression beschrieben, insbesondere bei kombinierter Anwendung mit Benzodiazepinen oder wenn Buprenorphin nicht gemäß der Produktinformation angewendet wurde. Die gleichzeitige Anwendung von Espranor und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Espranor zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein.

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

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

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

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

Schlafbezogene Atmungsstörungen

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

Abhängigkeit

Buprenorphin wirkt am μ (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 nach Markteinführung wurden bei Opioidabhängigen Fälle von akuter Leberschädigung berichtet. Das Spektrum der Veränderungen reicht von passageren asymptomatischen Erhöhungen der Lebertransaminasen bis hin zu dokumentierten Fällen von zytolytischer Hepatitis, Leberversagen, Lebernekrose, hepatorenalem Syndrom sowie hepatischer Enzephalopathie und Tod. In vielen Fällen könnten das Vorliegen vorbestehender mitochondrialer Störungen (genetische Erkrankung), Leberwertveränderungen, einer Infektion mit dem Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Virus, die gleichzeitige Anwendung von anderen potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln, Alkoholmissbrauch, Anorexie oder ein fort-

laufender intravenöser Drogenkonsum eine ursächliche oder verstärkende Rolle gespielt haben. Vor der Verordnung von Espranor und während der Therapie müssen diese zugrunde liegenden Faktoren berücksichtigt werden. Bei Verdacht auf ein hepatisches Ereignis ist eine weitergehende biologische und ätiologische Evaluation erforderlich. Abhängig von den Ergebnissen kann das Arzneimittel vorsichtig abgesetzt werden, um Entzugssymptome und einen erneuten illegalen Drogenkonsum zu verhindern. Bei Fortführung der Therapie sollte die Leberfunktion engmaschig überwacht werden.

Leberfunktionsstörung

Vor Einleitung der Therapie sollten die Leberfunktionswerte und der Virushepatitis-Status bestimmt werden. Bei Patienten mit positivem Virushepatitis-Befund, bei Patienten, die Begleitmedikation erhalten (s. Abschnitt 4.5), und/oder bei Patienten, bei denen eine Leberfunktionsstörung vorliegt, besteht das Risiko einer schnelleren Leberschädigung. Eine regelmäßige Kontrolle der Leberfunktion wird empfohlen.

Buprenorphin wird vorwiegend in der Leber metabolisiert; bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung wurde ein erhöhter Plasmaspiegel von Buprenorphin festgestellt. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer durch erhöhte Buprenorphin-Konzentration verursachten Toxizität oder Überdosierung überwacht werden.

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

Serotoninsyndrom

Die gleichzeitige Anwendung von Espranor mit anderen serotonergen Arzneimitteln wie MAO-Hemmern, selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors, SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (Serotonin Norepinephrine Re-Uptake Inhibitors, SNRI) oder trizyklischen Antidepressiva kann zu einem Serotoninsyndrom, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, führen (s. Abschnitt 4.5).

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

Dosiserhöhungen. Die Symptome des Serotoninsyndroms umfassen u. a. Veränderungen des Gemütszustandes, autonome Instabilität, neuromuskuläre Auffälligkeiten und/oder gastrointestinale Symptome. Wenn ein Serotoninsyndrom vermutet wird, ist je nach der Schwere der Symptome eine Dosisverringerung oder das Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

Niereninsuffizienz

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

ZNS-Dämpfung

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

Doping

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

Sonstige Bestandteile

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

CYP3A4-Inhibitoren

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

Allgemeine Warnhinweise für die Anwendung von Opioiden

Dieses Arzneimittel kann ein Orthostasesyndrom auslösen.

Opiode können den Liquordruck erhöhen, was Krampfanfälle auslösen kann. Daher sollten Opiode bei Patienten mit Kopfverletzungen, intrakraniellen Läsionen, ande-

ren Umständen, bei denen der Liquordruck erhöht sein könnte, oder anamnestisch bekannten Krampfanfällen mit Vorsicht angewendet werden.

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

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

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

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

Opiode sollten bei älteren oder geschwächten Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

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

Kinder und Jugendliche

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

- Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln: Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (s. Abschnitt 4.4).
- anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln, anderen Opioidderivaten (z. B. Methadon, Analgetika und Antitussiva), bestimmten Antidepressiva, sedierenden H1-Rezeptor-Antagonisten, Barbituraten, anderen Anxiolytika als Benzodiazepinen, Neuroleptika, Clonidin und verwandten Substanzen. Diese Kombinationen verstärken die dämpfende Wirkung auf das zentrale Nervensystem. Aufgrund der herabgesetzten Aufmerksamkeit können das Führen von Fahrzeugen und das Bedienen von Maschinen gefährlich sein.
- Zudem kann es schwierig sein, eine ausreichende Analgesie zu erreichen, wenn ein Opioid-Vollagonist bei Patienten, die Buprenorphin erhalten, angewendet wird. Daher besteht die Möglichkeit der Überdosierung mit einem Vollagonisten, insbesondere wenn versucht wird, die partiell agonistische Wirkung von Buprenorphin zu überwinden oder wenn die Buprenorphin-Plasmaspiegel sinken.
- Naltrexon und Nalmefen sind Opioid-Antagonisten, die die pharmakologischen Wirkungen von Buprenorphin blockieren können. Von einer gleichzeitigen Anwendung während einer Behandlung mit Buprenorphin sollte wegen der potenziell gefährlichen Wechselwirkung, die zum plötzlichen Einsetzen anhaltender und starker Opioidentzugssymptome führen kann, unbedingt abgesehen werden.
- CYP3A4-Inhibitoren: In einer Studie zur Wechselwirkung von Buprenorphin mit Ketoconazol (einem starken CYP3A4-Inhibitor) wurden erhöhte C_{max}- und AUC-Werte (Fläche unter der Kurve) für Buprenorphin (ungefähr 50 % bzw. 70 %) und zu einem geringeren Grad für Norbuprenorphin gemessen. Patienten, die Espranor erhalten, sollten bei kombinierter Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Proteaseinhibitoren wie

Ritonavir, Nelfinavir und Indinavir, Azol-Antimykotika wie Ketoconazol, Makrolidantibiotika oder Itraconazol) engmaschig überwacht werden. Gegebenenfalls ist eine Dosisreduktion erforderlich.

- CYP3A4-Induktoren: Eine gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren mit Buprenorphin kann zu sinkenden Plasmakonzentrationen von Buprenorphin führen, was zu einer suboptimalen Behandlung der Opioidabhängigkeit mit Buprenorphin führen kann. Es wird empfohlen, Patienten unter Buprenorphin engmaschig zu überwachen, wenn Induktoren (z. B. Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin) gleichzeitig angewendet werden. Die Dosis von Buprenorphin oder des CYP3A4-Induktors muss ggf. entsprechend angepasst werden.

- gleichzeitiger Anwendung von Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern): mögliche Steigerung der Wirkungen von Opioiden, ausgehend von der Erfahrung mit Morphin.

- serotonergen Arzneimitteln wie MAO-Hemmern, selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors, SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (Serotonin Norepinephrine Re-Uptake Inhibitors, SNRI) oder trizyklischen Antidepressiva, da das Risiko eines Serotoninsyndroms, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, erhöht ist (s. Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Buprenorphin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (s. Abschnitt 5.3).

Espranor darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Buprenorphin aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Buprenorphin sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus überwiegt. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist unbekannt.

Gegen Ende der Schwangerschaft kann Buprenorphin auch nach kurzer Anwen-

dungsdauer eine Atemdepression beim Neugeborenen hervorrufen. Eine Langzeitanwendung von Buprenorphin während der letzten drei Schwangerschaftsmonate kann zum Entzugssyndrom beim Neugeborenen führen (z. B. Hypertonie, neonataler Tremor, neonatale Agitation, Myoklonus oder Krämpfe). Das Syndrom tritt im Allgemeinen mit einer Verzögerung von einigen Stunden bis einigen Tagen nach der Geburt auf. Wegen der langen Halbwertszeit von Buprenorphin sollten Neugeborene mehrere Tage lang überwacht werden, um dem Risiko einer Atemdepression oder eines Entzugssyndroms vorzubeugen.

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten therapiebedingten Neben-

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

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

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

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

FACHINFORMATION

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



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

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Bronchitis, Infektion, Influenza, Pharyngitis, Rhinitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Lymphadenopathie
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten	Anaphylaktischer Schock, angioneurotisches Ödem (Quincke-Ödem)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Appetitlosigkeit
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Schlaflosigkeit
	Häufig	Unruhe, Angst, Depression, Feindseligkeit, Nervosität, Benommenheit, Paranoia, anormales Denken
	Gelegentlich	Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Vertigo, Schwindel, Hypertonie, Migräne, Parästhesie, Schläfrigkeit, Synkope, Tremor
Augenerkrankungen	Häufig	Lakrinationsstörung, Mydriasis
Herzerkrankungen	Häufig	Verlängerung des QT-Intervalls im EKG, Palpitationen
Gefäßerkrankungen	Häufig	Orthostatischer Blutdruckabfall, Vasodilatation
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Nasenfluss, Husten, Dyspnoe, Gähnen
	Gelegentlich	Atemdepression
	Sehr selten	Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit
	Häufig	Obstipation, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Dyspepsie, gastrointestinale Störungen, Flatulenz, Zahnerkrankungen, Erbrechen, Bauchschmerzen
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Lebernekrose, Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Hyperhidrosis
	Häufig	Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Arthralgie, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Muskelspasmen, Myalgie, Nackenschmerzen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Dysmenorrhoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie, Arzneimittelentzugssyndrom, Schmerzen
	Häufig	Brustschmerzen, Schüttelfrost, Unwohlsein, periphere Ödeme, Pyrexie

Beschreibung ausgewählter weiterer nach der Markteinführung beobachteter Nebenwirkungen

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinu-

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

4.9 Überdosierung

Symptome:

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

Behandlung:

Allgemeine supportive Maßnahmen sollten eingeleitet werden, u. a. eine engmaschige Kontrolle des respiratorischen und kardialen Zustands des Patienten. Eine symptomatische Behandlung der Atemdepression mit intensivmedizinischen Standardmaßnahmen sollte eingeleitet werden. Offene Atemwege und eine unterstützende oder kontrollierte Beatmung müssen sichergestellt werden. Der Patient sollte in eine Einrichtung gebracht werden, die mit einer kompletten Ausstattung zur Reanimation ausgerüstet ist. Bei Erbrechen ist darauf zu achten, dass es nicht zu einer Aspiration des Erbrochenen kommt. Die Anwendung eines Opioid-Antagonisten (z. B. Naloxon) wird empfohlen, trotz des im Vergleich zur Wirkung bei Opioid-Vollagonisten möglicherweise mäßigen Effekts bei der Behebung der Atemsymptome durch Buprenorphin. Bei der Festlegung der Behandlungsdauer, die zur Behebung der Auswirkungen einer Überdosis erforderlich ist, sollte die lange Wirkdauer von Buprenorphin berücksichtigt werden. Naloxon kann schneller als Buprenorphin eliminiert werden, was zu einem erneuten Auftreten der zuvor kontrollierten Symptome der Buprenorphin-Überdosis führen kann; daher kann eine Dauerinfusion erforderlich sein. Wenn keine Infusion möglich ist, kann eine wiederholte Naloxon-Anwendung erforderlich sein. Die Naloxon-Dosen können bis zu 2 mg betragen und alle 2–3 Minuten wiederholt werden, bis ein ausreichendes Ansprechen erreicht wird, wobei eine Anfangsdosis von 10 mg nicht überschritten werden soll-

te. Die Rate der intravenösen Dauerinfusion sollte dem Ansprechverhalten des Patienten gemäß angepasst werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

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

Verteilung

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

Biotransformation und Elimination

Buprenorphin wird metabolisiert durch 14-N-Dealkylierung sowie Glucuronidierung des Stammoleküls und des dealkylierten Metaboliten. Klinische Daten bestätigen, dass CYP3A4 für die N-Dealkylierung von Buprenorphin verantwortlich ist. N-Dealkylbuprenorphin (auch als Norbuprenorphin bezeichnet) ist ein μ (My)-Agonist mit einer schwachen intrinsischen Aktivität. Die Elimination von Buprenorphin verläuft

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



mit einer mittleren Plasma-Halbwertszeit von 32 Stunden bi- oder triexponentiell. Buprenorphin wird nach biliärer Exkretion der glucuronidierten Metaboliten (zu 70 %) über die Fäzes ausgeschieden. Der Rest wird über den Urin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Studien an Ratten haben ein vermindertes intrauterines Wachstum, Entwicklungsverzögerungen einiger neurologischer Funktionen und eine hohe peri- und postnatale Sterblichkeit der Neugeborenen nach Behandlung der Muttertiere während der Trächtigkeit bzw. der Laktation ergeben. Es liegen Hinweise darauf vor, dass Geburtsschwierigkeiten und eine reduzierte Milchproduktion zu diesen Effekten beigetragen haben. Anzeichen für Embryotoxizität einschließlich Teratogenität gab es weder bei Ratten noch bei Kaninchen.

In-vitro- und *In-vivo-*Untersuchungen zum mutagenen Potenzial von Buprenorphin zeigten keine klinisch relevanten Effekte.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Gelatine
- Mannitol (Ph.Eur.)
- Aspartam (E 951)
- Minz-Aroma
- Citronensäure

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
 In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

ETHYPHARM
 194, Bureaux de la Colline – Bâtiment D
 92213 Saint-Cloud Cedex
 Frankreich

Mitvertrieb
 ETHYPHARM GmbH
 Mittelstraße 5/5a
 12529 Schönefeld
 Deutschland
 Tel.: 030 634 99 393
 Fax: 030 634 99 395

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

7003247.00.00
 7003248.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

15.09.2023

10. STAND DER INFORMATION

01.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel