

**ANHANG I**  
**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Suboxone 2 mg/0,5 mg Sublingualtabletten  
Suboxone 8 mg/2 mg Sublingualtabletten  
Suboxone 16 mg/4 mg Sublingualtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

### Suboxone 2 mg/0,5 mg Sublingualtabletten

Jede Sublingualtablette enthält 2 mg Buprenorphin (als Hydrochlorid) und 0,5 mg Naloxon (als Hydrochlorid-Dihydrat).

#### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Sublingualtablette enthält 42 mg Laktose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### Suboxone 8 mg/2 mg Sublingualtabletten

Jede Sublingualtablette enthält 8 mg Buprenorphin (als Hydrochlorid) und 2 mg Naloxon (als Hydrochlorid-Dihydrat).

#### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Sublingualtablette enthält 168 mg Laktose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### Suboxone 16 mg/4 mg Sublingualtabletten

Jede Sublingualtablette enthält 16 mg Buprenorphin (als Hydrochlorid) und 4 mg Naloxon (als Hydrochlorid-Dihydrat).

#### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Sublingualtablette enthält 156,64 mg Laktose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Sublingualtablette

### Suboxone 2 mg/0,5 mg Sublingualtabletten

Weisse, sechseckige, bikonvexe Tabletten mit einem Durchmesser von 6,5 mm mit der Prägung „N2“ auf einer Seite.

### Suboxone 8 mg/2 mg Sublingualtabletten

Weisse, sechseckige, bikonvexe Tabletten mit einem Durchmesser von 11 mm mit der Prägung „N8“ auf einer Seite.

### Suboxone 16 mg/4 mg Sublingualtabletten

Weisse, runde, bikonvexe Tabletten mit einem Durchmesser von 10,5 mm mit der Prägung „N16“ auf einer Seite.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Substitutionstherapie bei Opoidabhängigkeit im Rahmen medizinischer, sozialer und psychotherapeutischer Maßnahmen. Mit dem Naloxon-Bestandteil soll ein intravenöser Missbrauch verhindert werden. Suboxone wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen über 15 Jahren, 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.

### *Vorsichtsmaßnahmen vor Einleitung der Therapie*

Vor Einleitung der Therapie sollten die Art der Opioidabhängigkeit (d. h. lang- oder kurzwirksames Opioid), der Zeitraum seit der letzten Opioidanwendung und der Grad der Opioidabhängigkeit berücksichtigt werden. Zur Verhinderung eines beschleunigten Entzugs sollte eine Einleitung mit Buprenorphin/Naloxon oder Buprenorphin allein erst dann erfolgen, wenn objektive und eindeutige Anzeichen eines Entzugs vorliegen (z. B. kann eine Punktzahl, die eine leichte bis mäßige Entzugssymptomatik auf der validierten Clinical Opioid Withdrawal Scale [COWS] anzeigt, als Richtwert verwendet werden).

- Bei heroinabhängigen oder von kurzwirksamen Opoiden abhängigen Patienten muss die erste Dosis Buprenorphin/Naloxon bei den ersten Anzeichen von Entzug, frühestens jedoch 6 Stunden nach der letzten Opioidanwendung, angewendet werden.
- Bei Patienten unter Methadon muss die Methadon-Dosis vor Beginn der Buprenorphin/Naloxon-Therapie auf maximal 30 mg/Tag reduziert werden. Bei Einleitung einer Buprenorphin/Naloxon-Therapie ist die lange Halbwertszeit von Methadon zu berücksichtigen. Die erste Dosis Buprenorphin/Naloxon sollte erst beim Auftreten von Entzugserscheinungen, frühestens jedoch 24 Stunden nachdem der Patient zuletzt Methadon eingenommen hat, angewendet werden. Buprenorphin kann bei methadonabhängigen Patienten das Auftreten von Entzugssymptomen beschleunigen.

### Dosierung

#### *Initialtherapie (Einleitung)*

Die empfohlene Initialdosis bei Erwachsenen und Jugendlichen über 15 Jahren beträgt 4 mg/1 mg. Diese kann an Tag 1 mehrmals bis zu einer Höchstdosis von 12 mg/3 mg angewendet werden, um unerwünschte Entzugssymptome zu minimieren und damit der Patient die Behandlung beibehält. Zu Beginn der Therapie wird eine tägliche Überwachung der Dosierung empfohlen, um sicherzustellen, dass die Dosis richtig unter die Zunge gelegt wird und um die Therapieantwort des Patienten beobachten zu können, auf deren Grundlage eine effektive Dosistitration entsprechend der klinischen Wirkung erfolgt.

#### *Dosisanpassung und Erhaltungstherapie*

Nach Einleitung der Behandlung am ersten Tag muss der Patient durch schrittweise Dosisanpassung schnell stabil auf eine angemessene Erhaltungsdosis eingestellt werden, damit er die Behandlung beibehält und Opioidentzugserscheinungen unterdrückt werden; richtungweisend ist dabei eine Neubewertung des klinischen und psychologischen Status des Patienten. Die maximale tägliche Einzeldosis darf 24 mg Buprenorphin nicht überschreiten.

Im Verlauf der Erhaltungstherapie kann es notwendig sein, den Patienten entsprechend seinen veränderten Bedürfnissen in regelmäßigen Abständen auf eine neue Erhaltungsdosis einzustellen.

#### *Seltener als einmal tägliche Gabe*

Nach Erreichen einer zufriedenstellenden Stabilisierung kann die Dosierungshäufigkeit von Suboxone auf ein 2-Tagesintervall herabgesetzt werden, wobei der Patient die doppelte individuell titrierte Tagesdosis erhält. Zum Beispiel: Ein Patient, der auf eine Tagesdosis von 8 mg/2 mg stabil eingestellt ist, kann demnach an jedem zweiten Tag 16 mg/4 mg erhalten, wobei an den dazwischenliegenden Tagen keine Dosisgabe erfolgt. Nach Erreichen einer zufrieden stellenden Stabilisierung kann die Dosierungshäufigkeit von Suboxone bei manchen Patienten auf eine 3-mal wöchentliche Gabe reduziert werden (beispielsweise montags, mittwochs und freitags). Die Montags- und die Mittwochsdosis sollten jeweils doppelt so hoch sein wie die individuell titrierte Tagesdosis, und die Freitagsdosis sollte das Dreifache der individuell titrierten Tagesdosis betragen; an den dazwischenliegenden Tagen erfolgen keine Dosisgaben. Die an einem Tag gegebene Dosis darf jedoch 24 mg nicht überschreiten. Für Patienten, die eine titrierte Tagesdosis von > 8 mg/Tag benötigen, ist dieses Behandlungsschema möglicherweise nicht geeignet.

### *Medizinischer Entzug*

Nach Erreichen einer zufrieden stellenden Stabilisierung und bei Einverständnis des Patienten kann die Dosis schrittweise auf eine niedrigere Erhaltungsdosis reduziert werden. In bestimmten günstigen Fällen kann die Therapie beendet werden. Die zur Verfügung stehenden Sublingualtabletten in Dosen von 2 mg/0,5 mg und 8 mg/2 mg ermöglichen ein Heruntertitrieren der Dosis. Bei Patienten, die eventuell eine niedrigere Buprenorphin-Dosis benötigen, können Sublingualtabletten mit 0,4 mg Buprenorphin angewendet werden. Nach dem medizinischen Entzug sind die Patienten zu überwachen, da die Möglichkeit eines Rückfalls besteht.

### *Wechsel zwischen Buprenorphin und Buprenorphin/Naloxon*

Bei sublingualer Anwendung haben Buprenorphin/Naloxon und Buprenorphin ähnliche klinische Wirkungen und sind austauschbar. Vor dem Wechsel zwischen Buprenorphin/Naloxon und Buprenorphin sollten sich der verordnende Arzt und der Patient über den Wechsel abstimmen und der Patient sollte überwacht werden, falls eine Dosisanpassung notwendig wird.

### *Wechsel zwischen Sublingualtablette und Sublingualfilm (soweit zutreffend)*

Patienten, die zwischen der Anwendung von Suboxone Sublingualtabletten und Suboxone Sublingualfilm wechseln, sollten die Behandlung mit der gleichen Dosis wie bei dem zuvor angewendeten Arzneimittel beginnen. Beim Wechsel zwischen Arzneimitteln können jedoch Dosisanpassungen erforderlich werden. Aufgrund der potenziell größeren relativen Bioverfügbarkeit des Suboxone Sublingualfilms im Vergleich zu Suboxone Sublingualtabletten sollten Patienten, die von Sublingualtabletten auf den Sublingualfilm umgestellt werden, auf Überdosierung überwacht werden. Patienten, die vom Sublingualfilm zu Sublingualtabletten wechseln, sollten auf Entzugserscheinungen oder andere Anzeichen für eine Unterdosierung überwacht werden. In klinischen Studien wurde gezeigt, dass die Pharmakokinetik von Suboxone Sublingualfilm nicht immer gleich war wie die der entsprechenden Dosisstärken von Suboxone Sublingualtabletten oder der Kombinationen (siehe Abschnitt 5.2). Beim Wechsel zwischen Suboxone Sublingualfilm und Suboxone Sublingualtabletten sollte der Patient überwacht werden, falls eine Dosisanpassung notwendig wird. Die Kombination verschiedener Darreichungsformen oder die abwechselnde Anwendung von Sublingualfilm und Sublingualtabletten ist nicht ratsam.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

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

#### *Leberfunktionsstörung*

Da die Pharmakokinetik von Buprenorphin/Naloxon bei Patienten mit Leberfunktionsstörung verändert sein kann, werden bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung niedrigere Initialdosen und eine vorsichtige Dosistitration empfohlen. Buprenorphin/Naloxon ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

#### *Nierenfunktionsstörung*

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

#### *Kinder und Jugendliche*

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

### Art der Anwendung

Ärzte müssen Ihre Patienten darüber aufklären, dass die sublinguale Anwendung die einzige wirksame und sichere Art der Anwendung für dieses Arzneimittel ist (siehe Abschnitt 4.4). Die Tablette wird unter die Zunge gelegt und dort belassen, bis sie sich vollständig aufgelöst hat. Die Patienten sollen

nicht schlucken und keine Nahrung oder Getränke zu sich nehmen, bis sich die Tablette vollständig aufgelöst hat.

Eine Dosis kann aus mehreren Suboxone Tabletten unterschiedlicher Stärke zusammengesetzt sein. Diese können entweder alle gleichzeitig oder aufgeteilt auf zwei Teildosierungen angewendet werden. Die zweite Teildosis soll direkt nachdem sich der erste Teil der Dosis aufgelöst hat angewendet werden.

#### 4.3 Gegenanzeigen

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

Schwere respiratorische Insuffizienz,

Schwere Leberfunktionsstörung,

Akuter Alkoholismus oder Delirium tremens,

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

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

##### Nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch, Missbrauch und Abzweigung zum illegalen Gebrauch

Buprenorphin kann, wie andere legale oder illegale Opioide auch, missbräuchlich oder nicht bestimmungsgemäß angewendet werden. Risiken einer missbräuchlichen oder nicht bestimmungsgemäßen Anwendung sind z. B. Überdosierung, Verbreitung von hämatogen übertragenen viralen oder lokalen und systemischen Infektionen, Atemdepression und Leberschädigung. Eine missbräuchliche Anwendung von Buprenorphin durch Personen, denen das Arzneimittel nicht verordnet wurde, beinhaltet außerdem das Risiko neuer Drogenabhängiger, die Buprenorphin als Hauptdroge missbrauchen, wenn das Arzneimittel direkt vom betreffenden Patienten zum illegalen Gebrauch in Umlauf gebracht oder wenn es nicht genügend gegen Diebstahl gesichert wird.

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

Um das Risiko eines nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs, Missbrauchs und des Abzweigens zum illegalen Gebrauch zu minimieren, sollten bei der Verordnung und Ausgabe von Buprenorphin geeignete Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden, wie z. B. zu Behandlungsbeginn nicht mehrere Dosen gleichzeitig verordnen und dem Bedarf des Patienten angemessene Nachbeobachtungstermine zur klinischen Überwachung durchführen.

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

##### Schlafbezogene Atmungsstörungen

Opiode können schlafbezogene Atmungsstörungen verursachen, einschließlich zentraler Schlafapnoe (ZSA) und schlafbezogener Hypoxämie. Die Anwendung von Opioiden erhöht dosisabhängig das Risiko für ZSA. Bei Patienten, bei denen ZSA auftritt, sollte eine Verringerung der Gesamtopioiddosis in Betracht gezogen werden.

### Atemdepression

Es wurden einige Todesfälle infolge von Atemdepression beschrieben, insbesondere bei kombinierter Anwendung von Buprenorphin mit Benzodiazepinen (siehe Abschnitt 4.5), oder wenn Buprenorphin nicht gemäß der Fachinformation angewendet wurde. Todesfälle wurden auch in Zusammenhang mit der gleichzeitigen Anwendung von Buprenorphin und anderen zentral dämpfenden Mitteln, wie z. B. Alkohol oder anderen Opioiden, berichtet. Bei Anwendung von Buprenorphin bei einigen nicht opioidabhängigen Personen, die keine Toleranz gegenüber den Wirkungen von Opioiden haben, kann eine möglicherweise tödliche Atemdepression auftreten.

Dieses Arzneimittel sollte bei Patienten mit Asthma bronchiale oder respiratorischer Insuffizienz (z. B. chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, Cor pulmonale, eingeschränkter Atemreserve, Hypoxie, Hyperkapnie, vorbestehender Atemdepression oder Kyphoskoliose [Verkrümmung der Wirbelsäule mit daraus potentiell resultierender Atemnot]) mit Vorsicht angewendet werden.

Buprenorphin/Naloxon kann bei Kindern und nicht abhängigen Personen bei versehentlicher oder absichtlicher Einnahme zu einer schweren, möglicherweise tödlichen Atemdepression führen. Die Patienten müssen ermahnt werden, die Blisterpackung an einem sicheren Ort aufzubewahren, sie nie im Voraus zu öffnen, dieses Arzneimittel für Kinder und andere Haushaltsmitglieder unzugänglich aufzubewahren und es nie vor Kindern einzunehmen. Bei versehentlicher Einnahme oder Verdacht auf Einnahme ist umgehend ein Notdienst zu verständigen.

### ZNS-dämpfende Wirkung

Buprenorphin/Naloxon kann Benommenheit hervorrufen, insbesondere wenn es zusammen mit Alkohol oder zentral dämpfenden Mitteln (z. B. Benzodiazepinen, Tranquilitizern, Sedativa oder Hypnotika) eingenommen wird (siehe Abschnitte 4.5 und 4.7).

### Risiken bei gleichzeitiger Anwendung von Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin/Naloxon und Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken sollte die gleichzeitige Verordnung mit solchen Sedativa Patienten vorbehalten bleiben, denen keine anderen Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. Wenn entschieden wird, Buprenorphin/Naloxon zusammen mit Sedativa zu verordnen, sollte die niedrigste wirksame Dosis der Sedativa angewendet werden und die Behandlungsdauer sollte möglichst kurz sein. Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung beobachtet werden. Diesbezüglich wird dringend empfohlen, Patienten und deren Betreuungspersonen darüber zu informieren, dass sie auf diese Symptome achten müssen (siehe Abschnitt 4.5).

### Serotonin Syndrom

Die gleichzeitige Anwendung von Suboxone 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 Serotonin Syndrom, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, führen (siehe Abschnitt 4.5).

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

Die Symptome des Serotonin Syndroms umfassen unter anderem Veränderungen des Gemütszustandes, autonome Instabilität, neuromuskuläre Auffälligkeiten und/oder gastrointestinale Symptome.

Wenn ein Serotonin Syndrom vermutet wird, sind je nach der Schwere der Symptome eine Dosisverringerung oder das Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

### Abhängigkeit

Buprenorphin wirkt am  $\mu$  (my)-Opioidrezeptor partiell agonistisch und 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, wie z. B. Morphin.

Ein plötzliches Absetzen der Behandlung wird nicht empfohlen, da dies zu einem Entzugssyndrom führen kann, das möglicherweise auch verzögert eintritt.

### Hepatitis und hepatische Ereignisse

In klinischen Studien und Nebenwirkungsberichten nach Markteinführung wurden bei Opioidabhängigen Fälle von akuter Leberschädigung beschrieben. Das Spektrum der abnormalen Veränderungen reicht von passageren asymptomatischen Erhöhungen der Lebertransaminasen bis hin zu Berichten von Leberversagen, Lebernekrose, hepatorenalem Syndrom, hepatischer Enzephalopathie und Tod. In vielen Fällen könnten vorbestehende mitochondriale Störungen (genetische Erkrankung, Abweichungen der Leberenzymwerte, Infektionen mit dem Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Virus, Alkoholmissbrauch, Anorexie, die gleichzeitige Anwendung eines anderen potenziell hepatotoxischen Arzneimittels) oder ein fortbestehender intravenöser Drogenmissbrauch ursächlich sein oder dazu beitragen. Vor der Verordnung von Buprenorphin/Naloxon und während der Therapie müssen diese zugrundeliegenden Faktoren berücksichtigt werden. Bei Verdacht auf ein hepatisches Ereignis ist eine weitergehende biologische und ätiologische Abklärung erforderlich. Ausgehend von den Befunden kann das Arzneimittel vorsichtig abgesetzt werden, um Entzugssymptome und einen erneuten illegalen Drogenmissbrauch zu verhindern. Bei Fortführung der Therapie ist die Leberfunktion engmaschig zu überwachen.

### Beschleunigt einsetzendes Opoidentzugssyndrom

Zu Beginn der Behandlung mit Buprenorphin/Naloxon muss sich der Arzt über das partiell agonistische Wirkungsprofil von Buprenorphin im Klaren sein, und dass es bei opioidabhängigen Patienten zum beschleunigten Eintreten von Entzugssymptomen führen kann, insbesondere wenn es früher als 6 Stunden nach der letzten Anwendung von Heroin oder einem anderen kurzwirksamen Opoid oder früher als 24 Stunden nach der letzten Methadon-Dosis angewendet wird. Die Patienten sollten in der Umstellungsphase von Buprenorphin oder Methadon auf Buprenorphin/Naloxon genau beobachtet werden, da über Entzugssymptome berichtet wurde. Zur Verhinderung eines beschleunigten Entzugs sollte eine Einleitung mit Buprenorphin/Naloxon erfolgen, wenn objektive Anzeichen eines Entzugs vorliegen (siehe Abschnitt 4.2).

Entzugssymptome können auch mit einer suboptimalen Dosierung verbunden sein.

### Leberfunktionsstörung

Der Einfluss einer beeinträchtigten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Buprenorphin und Naloxon wurde in einer Anwendungsbeobachtungsstudie untersucht. Sowohl Buprenorphin als auch Naloxon werden extensiv in der Leber metabolisiert, und bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung wurden erhöhte Plasmaspiegel von Buprenorphin und Naloxon im Vergleich zu gesunden Personen festgestellt. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome eines beschleunigten Opoid-Entzugs oder einer durch erhöhte Naloxon- und/oder Buprenorphin-Spiegel verursachten Toxizität oder Überdosierung überwacht werden.

Es wird empfohlen, vor Therapiebeginn Leberfunktionstests zur Ermittlung der Ausgangswerte durchzuführen und den Virushepatitis-Status zu dokumentieren. Patienten, die positiv auf eine Virushepatitis getestet werden, Begleitmedikation erhalten (siehe Abschnitt 4.5) und/oder an einer vorbestehenden Leberfunktionsstörung leiden, haben ein größeres Risiko für einen Leberschaden. Es wird eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Buprenorphin/Naloxon sollten bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2). Die Anwendung von Buprenorphin/Naloxon ist bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert.

### Nierenfunktionsstörung

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

### CYP3A4-Hemmer

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

### Klasseneffekte

Opiode können bei ambulant behandelten Patienten eine orthostatische Hypotonie verursachen.

Opiode können zu einem erhöhten Liquordruck führen, der Krampfanfälle verursachen kann, so dass Opiode bei Patienten mit Kopfverletzungen, intrakraniellen Läsionen, anderen Zuständen mit möglicher Erhöhung des Liquordrucks oder Krampfanfällen in der Krankengeschichte mit Vorsicht anzuwenden sind.

Vorsicht ist geboten, wenn Opiode bei Patienten mit Hypotonie, Prostatahypertrophie oder Urethralstenose angewendet werden.

Eine durch Opiode verursachte Miosis, Veränderungen des Bewusstseinszustands und Veränderungen der Schmerzwahrnehmung als Symptom einer Krankheit können die Patientenbeurteilung beeinträchtigen und die Diagnose oder den klinischen Verlauf einer Begleiterkrankung verschleiern.

Opiode sollten bei Patienten mit Myxödem, Hypothyreose oder Nebenniereninsuffizienz (z. B. Morbus Addison) mit Vorsicht angewendet werden.

Es hat sich gezeigt, dass Opiode den Druck im Gallengang erhöhen und bei Patienten mit Dysfunktion der Gallenwege mit Vorsicht angewendet werden sollten.

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

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

### Sonstige Bestandteile

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

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### Kinder und Jugendliche

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

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

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

Buprenorphin/Naloxon sollte nicht zusammen angewendet werden mit:

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

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Suboxone zusammen mit:

- Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln.  
Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden mit Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln erhöht wegen einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung das Risiko

von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod. Dosis und Dauer der Anwendung begleitender Sedativa sind zu begrenzen (siehe Abschnitt 4.4). Die Patienten sind zu warnen, dass es extrem gefährlich ist, nicht verordnete Benzodiazepine gleichzeitig mit diesem Arzneimittel einzunehmen. Die Patienten sind außerdem darauf hinzuweisen, dass Benzodiazepine zusammen mit diesem Arzneimittel nur auf Anweisung ihres Arztes eingenommen werden dürfen (siehe Abschnitt 4.4).

- Die gleichzeitige Anwendung von Suboxone und Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin) kann zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung, Koma oder Tod führen (siehe Abschnitt 4.4).
- Anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln, anderen Opioidderivaten (z. B. Methadon, Analgetika und Antitussiva), bestimmten Antidepressiva, sedativen H<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten, Barbituraten, anderen Anxiolytika als Benzodiazepine, Neuroleptika, Clonidin und verwandten Substanzen: Diese Kombinationen verstärken die dämpfende Wirkung auf das zentrale Nervensystem. Aufgrund der herabgesetzten Aufmerksamkeit kann es gefährlich sein, Fahrzeuge zu führen und Maschinen zu bedienen.
- Zudem kann es schwierig sein, eine ausreichende Analgesie zu erreichen, wenn bei Patienten, die Buprenorphin/Naloxon erhalten, ein Opioid-Vollagonist 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.
- 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 Serotonin syndroms, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, erhöht ist (siehe Abschnitt 4.4).
- Naltrexon und Nalmefen. Dies sind Opioid-Antagonisten, die die pharmakologischen Wirkungen von Buprenorphin blockieren können. Die gleichzeitige Anwendung während einer Behandlung mit Buprenorphin/Naloxon ist wegen der potenziell gefährlichen Wechselwirkung, die ein plötzliches Auftreten von anhaltenden und starken Symptomen eines Opioidentzugs auslösen kann, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- CYP3A4-Hemmern: In einer Studie zur Wechselwirkung von Buprenorphin mit Ketoconazol (einem starken CYP3A4-Hemmer) wurden erhöhte C<sub>max</sub>- und AUC-Werte (Fläche unter der Kurve) für Buprenorphin (ca. 50 % bzw. 70 %) und zu einem geringeren Grad auch für Norbuprenorphin gemessen. Patienten, die Suboxone erhalten, sind engmaschig zu überwachen und bedürfen bei kombinierter Anwendung mit starken CYP3A4-Hemmern (z. B. Protease-Hemmern wie Ritonavir, Nelfinavir oder Indinavir oder Antimykotika vom Azol-Typ, z. B. Ketoconazol oder Itraconazol, Makrolidantibiotika) möglicherweise einer Dosisreduzierung.
- CYP3A4-Induktoren: Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren mit Buprenorphin kann die Buprenorphin-Plasmakonzentrationen senken und somit möglicherweise zu einer suboptimalen Behandlung der Opioideabhängigkeit mit Buprenorphin führen. Es wird empfohlen, Patienten, die Buprenorphin/Naloxon zusammen mit CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin) erhalten, engmaschig zu überwachen. Die Buprenorphin- oder CYP3A4-Induktor-Dosis muss gegebenenfalls entsprechend angepasst werden.
- Die gleichzeitige Einnahme von Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) kann, ausgehend von der Erfahrung mit Morphin, zu einer Verstärkung der Wirkung von Opioiden führen.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Buprenorphin/Naloxon bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Gegen Ende der Schwangerschaft kann Buprenorphin auch nach kurzer Anwendungsdauer eine Atemdepression beim Neugeborenen hervorrufen. Eine Langzeitanwendung von Buprenorphin während der letzten drei Schwangerschaftsmonate kann zum Entzugssyndrom beim Neugeborenen führen (z. B. Hypertonie, neonataler Tremor, neonatale Agitation, Myoklonus oder Krampfanfälle). Das Syndrom tritt im Allgemeinen mit einer Verzögerung von einigen Stunden bis einigen Tagen nach der Geburt auf.

Wegen der langen Halbwertszeit von Buprenorphin sollte das Neugeborene am Ende der Schwangerschaft mehrere Tage lang überwacht werden, um dem Risiko einer Atemdepression oder eines Entzugssyndroms beim Neugeborenen vorzubeugen.

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

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Naloxon beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Buprenorphin und dessen Metaboliten werden in die Muttermilch ausgeschieden. Untersuchungen an Ratten haben gezeigt, dass Buprenorphin die Laktation hemmt. Das Stillen soll während der Behandlung mit Suboxone unterbrochen werden.

### Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben eine Abnahme der weiblichen Fertilität unter hohen Dosen gezeigt (systemische Exposition > 2,4-Fache der Exposition des Menschen bei der empfohlenen Höchstdosis von 24 mg Buprenorphin, basierend auf den AUC-Werten) (siehe Abschnitt 5.3).

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

Buprenorphin/Naloxon hat einen geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, wenn es bei opioidabhängigen Patienten angewendet wird. Das Arzneimittel kann Benommenheit, Schwindelgefühl oder eine Beeinträchtigung des Denkens verursachen, insbesondere bei Therapieeinleitung und Dosisanpassung. Diese Wirkung kann sich verstärken, wenn es gleichzeitig mit Alkohol oder Arzneimitteln angewendet wird, die eine dämpfende Wirkung auf das zentrale Nervensystem ausüben (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

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

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Leberfunktionswerten wurden als schwerwiegend eingestuft.

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 1 enthält eine Zusammenfassung der aus zulassungsrelevanten klinischen Prüfungen gemeldeten Nebenwirkungen, in denen 342 von 472 Patienten (72,5 %) Nebenwirkungen meldeten, sowie Nebenwirkungen, die während der Überwachung nach dem Inverkehrbringen gemeldet wurden.

Die Häufigkeit möglicher Nebenwirkungen, die unten aufgeführt sind, wird gemäß folgender Konvention definiert:

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

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

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>		Grippe, Infektion, Pharyngitis, Rhinitis	Harnwegsinfektion, Vaginalinfektion	
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>			Anämie, Leukozytose, Leukopenie, Lymphadenopathie, Thrombozytopenie	
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>			Überempfindlichkeit	Anaphylaktischer Schock
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>			Verminderter Appetit, Hyperglykämie, Hyperlipidämie, Hypoglykämie	
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Schlaflosigkeit	Angst, Depression, Verminderte Libido, Nervosität, Denken anomal	Abnorme Träume, Agitiertheit, Apathie, Depersonalisation, Arzneimittel-/Drogenabhängigkeit, Euphorische Stimmung, Feindseligkeit	Halluzinationen
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Kopfschmerz	Migräne, Vertigo, Hypertonie, Parästhesie, Somnolenz	Amnesie, Hyperkinesie, Krampfanfall, Sprachstörung, Tremor	Hepatische Enzephalopathie, Synkope
<i>Augenerkrankungen</i>		Amblyopie, Erkrankung des Tränenapparats	Konjunktivitis, Miosis	
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>				Vertigo

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
<i>Herzerkrankungen</i>			Angina pectoris, Bradykardie, Myokardinfarkt, Palpitationen, Tachykardie	
<i>Gefäßerkrankungen</i>		Hypertonie, Vasodilatation	Hypotonie	Orthostasesyndrom
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		Husten	Asthma, Dyspnoe, Gähnen	Bronchospasmus, Atemdepression
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Obstipation, Übelkeit	Abdominalschmerz, Diarrhoe, Dyspepsie, Flatulenz, Erbrechen	Mundulzeration, Zungenverfärbung	Karies
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>				Hepatitis, Akute Hepatitis, Ikterus, Lebernekrose, Hepatorenales Syndrom
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Hyperhidrosis	Pruritus, Ausschlag, Urtikaria	Akne, Alopezie, Dermatitis exfoliativa, Trockene Haut, Raumforderung der Haut	Angioödem
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>		Rückenschmerzen, Arthralgie, Muskelspasmen, Myalgie	Arthritis	
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		Anomalie des Urins	Albuminurie, Dysurie, Hämaturie, Nephrolithiasis, Harnretention	
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>		Erektionsstörung	Amenorrhoe, Ejakulationsstörung, Menorrhagie, Metrorrhagie	
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs ort</i>	Arzneimittelentzugssyndrom	Asthenie, Brustkorbschmerz, Schüttelfrost, Fieber, Unwohlsein, Schmerz, periphere Ödeme	Hypothermie	Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
<i>Untersuchungen</i>		anomale Leberfunktionstests, verringertes Gewicht	Kreatinin im Blut erhöht	Transaminasen erhöht
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>		Verletzung	Hitzschlag	

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In Fällen intravenösen Missbrauchs von Arzneimitteln sind einige Nebenwirkungen eher auf den Umstand des Missbrauchs als auf das Arzneimittel selbst zurückzuführen; dazu gehören lokale, manchmal septische Reaktionen(Abszess, Zellulitis). Eine potentiell schwerwiegende akute Hepatitis und andere akute Infektionen, wie Pneumonie und Endokarditis, wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

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

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzugeben.

## 4.9 Überdosierung

#### Symptome

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

#### Behandlung

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

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

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

Wird Naloxon angewendet, ist bei der Festlegung der Behandlungsdauer und der medizinischen Überwachung, die zur Behebung der Auswirkungen einer Überdosis erforderlich sind, die lange Wirkdauer von Buprenorphin zu berücksichtigen. Naloxon kann schneller als Buprenorphin

ausgeschieden werden, was zu einem erneuten Auftreten der zuvor kontrollierten Symptome der Buprenorphin-Überdosis führen kann, weshalb eine Dauerinfusion erforderlich sein kann. Wenn keine Infusion möglich ist, kann eine wiederholte Naloxon-Anwendung erforderlich sein. Die intravenösen Infusionsraten sind dem Ansprechen des Patienten gemäß anzupassen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

#### Wirkmechanismus

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

Opioidagonistische *Ceiling*-Effekte wurden im Rahmen klinisch-pharmakologischer Studien bei Opioidabhängigen beschrieben.

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

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Daten zur Wirksamkeit und zur Sicherheit von Buprenorphin/Naloxon stammen hauptsächlich aus einer einjährigen klinischen Studie, die einen 4-wöchigen randomisierten doppelblinden Vergleich von Buprenorphin/Naloxon, Buprenorphin und Placebo und im Anschluss daran eine 48-wöchige Studie zur Sicherheit von Buprenorphin/Naloxon beinhaltete. In dieser Studie wurden 326 heroinabhängige Patienten randomisiert einer Behandlung mit entweder Buprenorphin/Naloxon 16 mg täglich oder Buprenorphin 16 mg täglich oder einem Placebo zugewiesen. Patienten, die einer der Verumgruppen zugewiesen wurden, erhielten zu Beginn der Therapie 8 mg Buprenorphin an Tag 1, danach 16 mg (zwei 8-mg-Tabletten) Buprenorphin an Tag 2. An Tag 3 wurden die Patienten, die der Buprenorphin/Naloxon-Gruppe zugewiesen worden waren, auf die Kombinationstablette umgestellt. Die Patienten kamen zur Ausgabe der Dosis und zur Beurteilung der Wirksamkeit täglich in die Klinik (Montag bis Freitag). Für die Wochenenden wurden Take-Home-Dosen ausgegeben. Primärer Vergleichswert der Studie war die Beurteilung der individuellen Wirksamkeit von Buprenorphin und Buprenorphin/Naloxon versus Placebo. Der prozentuale Anteil der dreimal wöchentlich entnommenen Urinproben, die im Hinblick auf Nicht-Studien-Opiode negativ waren, war sowohl für Buprenorphin/Naloxon versus Placebo ( $p < 0,0001$ ) als auch für Buprenorphin versus Placebo ( $p < 0,0001$ ) statistisch signifikant höher.

In einer doppelblinden, doppelt placebokontrollierten Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Buprenorphin-Ethanol-Lösung mit einem Vollagonisten als Verumkontrolle wurden 162 Patienten randomisiert einer Behandlung mit Buprenorphin als Ethanol-Sublinguallösung in einer Dosierung von 8 mg/Tag (diese Dosis entspricht ungefähr einer Dosis von 12 mg/Tag Buprenorphin/Naloxon) oder zwei relativ niedrigen Dosierungen des Verum-Kontrollpräparats zugewiesen (eine dieser Dosierungen war niedrig genug, um als Alternative zum Placebo zu dienen). Die Studie umfasste eine 3- bis 10-tägige Einleitungsphase, eine 16-wöchige Erhaltungsphase und eine 7-wöchige Detoxifikationsphase. Buprenorphin wurde bis Tag 3 auf die Erhaltungsdosis auftitriert. Die Dosistitration des Verum-Kontrollpräparats erfolgte langsamer. Ausgehend von den Patienten, die in

Behandlung blieben und vom prozentualen Anteil der dreimal wöchentlich entnommenen Urinproben, die im Hinblick auf Nicht-Studien-Opiode negativ waren, zeigte sich Buprenorphin im Hinblick auf die Fortführung der Therapie durch die Heroinabhängigen und die Reduktion ihres Gebrauchs von Opioiden unter der Therapie wirksamer als das niedrig dosierte Kontrollpräparat. Die Wirksamkeit von Buprenorphin 8 mg täglich war mit der Wirksamkeit des moderat dosierten Verum-Kontrollpräparats vergleichbar, eine Äquivalenz wurde jedoch nicht belegt.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Buprenorphin

#### *Resorption*

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

Die Plasmaspitzenkonzentrationen werden 90 Minuten nach der sublingualen Anwendung erreicht. Die Buprenorphin-Plasmaspiegel stiegen mit ansteigender sublingual angewandter Dosis Buprenorphin/Naloxon an. Sowohl die  $C_{max}$  als auch die AUC von Buprenorphin stiegen mit ansteigender Dosis (im Bereich von 4-16 mg) an, wobei der Anstieg geringer als dosisproportional ausfiel.

**Tabelle 2: Durchschnittliche pharmakokinetische Parameter von Buprenorphin**

Pharmakokinetische Parameter	Suboxone 4 mg	Suboxone 8 mg	Suboxone 16 mg
$C_{max}$ ng/ml	1,84 (39)	3,0 (51)	5,95 (38)
AUC <sub>0-48</sub> Stunde ng/ml	12,52 (35)	20,22 (43)	34,89 (33)

**Tabelle 3: Veränderungen der pharmakokinetischen Parameter bei sublingual oder buccal angewendetem Suboxone Sublingualfilm im Vergleich zur Suboxone Sublingualtablette**

Dosierung	Pharmakokinetische Parameter	Anstieg bei Buprenorphin			Pharmakokinetische Parameter	Anstieg bei Naloxon		
		Sublingual angewandter Film im Vergleich zur Sublingualtablette	Buccal angewandter Film im Vergleich zur Sublingualtablette	Buccal angewandter Film im Vergleich zum sublingual angewandten Film		Sublingual angewandter Film im Vergleich zur Sublingualtablette	Buccal angewandter Film im Vergleich zur Sublingualtablette	Buccal angewandter Film im Vergleich zum sublingual angewandtem Film
1 × 2 mg/0,5 mg	$C_{max}$	22 %	25 %	-	$C_{max}$	-	-	-
	AUC <sub>0-last</sub>	-	19 %	-	AUC <sub>0-last</sub>	-	-	-
2 × 2 mg/0,5 mg	$C_{max}$	-	21 %	21 %	$C_{max}$	-	17 %	21 %
	AUC <sub>0-last</sub>	-	23 %	16 %	AUC <sub>0-last</sub>	-	22 %	24 %
1 × 8 mg/2 mg	$C_{max}$	28 %	34 %	-	$C_{max}$	41 %	54 %	-
	AUC <sub>0-last</sub>	20 %	25 %	-	AUC <sub>0-last</sub>	30 %	43 %	-

1 × 12 mg/3 m g	C <sub>max</sub>	37 %	47 %	-	C <sub>max</sub>	57 %	72 %	9 %
	AUC <sub>0-last</sub>	21 %	29 %	-	AUC <sub>0-last</sub>	45 %	57 %	-
1 × 8 mg/2 mg plus 2 × 2 mg/0,5 mg	C <sub>max</sub>	-	27 %	13 %	C <sub>max</sub>	17 %	38 %	19 %
	AUC <sub>0-last</sub>	-	23 %	-	AUC <sub>0-last</sub>	-	30 %	19 %

Anmerkung Nr. 1. ‘–‘ repräsentiert keine Veränderung, wenn die 90 %-Konfidenzintervalle für die geometrischen Mittelwertquotienten der C<sub>max</sub>- und AUC<sub>0-last</sub>-Werte innerhalb des Bereichs 80 % bis 125 % liegen.

Anmerkung Nr. 2. Für den Sublingualfilm der Stärke 4 mg/1 mg liegen keine Daten vor; er ist in seiner Zusammensetzung proportional zum Sublingualfilm der Stärke 2 mg/0,5 mg und hat die gleiche Größe wie 2 Sublingualfilme der Stärke 2 mg/0,5 mg.

### *Verteilung*

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

Buprenorphin ist stark lipophil, was zu einer raschen Penetration der Blut-Hirn-Schranke führt. Buprenorphin wird zu etwa 96 % an Protein gebunden und zwar vorwiegend an Alpha- und Beta-Globulin.

### *Biotransformation*

Die Metabolisierung von Buprenorphin erfolgt in erster Linie durch N-Dealkylierung mithilfe von CYP3A4 in den Lebermikrosomen. Das Stammkernmolekül und der dealkylierte Hauptmetabolit Norbuprenorphin unterliegen anschließend einer Glukuronidierung. Norbuprenorphin bindet *in vitro* an Opioidrezeptoren; es ist jedoch nicht bekannt, ob Norbuprenorphin zur Gesamtwirkung von Buprenorphin/Naloxon beiträgt.

### *Elimination*

Die Elimination von Buprenorphin verläuft bi- oder tri-exponentiell und hat eine mittlere Eliminationshalbwertszeit aus dem Plasma von 32 Stunden.

Buprenorphin wird durch biliäre Exkretion der glukuronidierten Metaboliten über die Fäzes ausgeschieden (zu etwa 70 %), der Rest über den Urin (zu etwa 30 %).

### *Linearität/Nicht-Linearität*

Die C<sub>max</sub> und AUC von Buprenorphin stiegen mit ansteigender Dosis (im Bereich von 4 bis 16 mg) linear an, auch wenn der Anstieg nicht direkt dosisproportional war.

### Naloxon

#### *Resorption und Verteilung*

Nach sublingualer Anwendung von Buprenorphin/Naloxon sind die Naloxon-Plasmakonzentrationen niedrig und nehmen schnell ab. Die mittleren Spitzenkonzentrationen von Naloxon im Plasma waren zu niedrig, um die Dosisproportionalität beurteilen zu können.

Es wurde kein Einfluss von Naloxon auf die Pharmakokinetik von Buprenorphin festgestellt, und sowohl Buprenorphin-Sublingualtabletten als auch der Buprenorphin/Naloxon-Sublingualfilm führten zu vergleichbaren Plasmakonzentrationen von Buprenorphin.

### *Verteilung*

Naloxon wird zu etwa 45 % an Protein, vorwiegend Albumin, gebunden.

### *Biotransformation*

Naloxon wird in der Leber, hauptsächlich durch Glukuronidierung, metabolisiert und über den Urin ausgeschieden.

Naloxon unterliegt einer direkten Glukuronidierung zu Naloxon-3-Glukuronid sowie einer N-Dealkylierung und Reduktion der 6-Oxo-Gruppe.

### *Elimination*

Naloxon wird über den Urin ausgeschieden und die mittlere Plasma-Eliminationshalbwertszeit reicht von 0,9 bis 9 Stunden.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten zu älteren Patienten vor.

#### *Nierenfunktionsstörung*

Die renale Elimination spielt bei der Gesamt-*Clearance* von Buprenorphin/Naloxon eine relativ geringe Rolle (~30 %). Aufgrund der Nierenfunktion ist keine Dosismodifikation erforderlich. Vorsicht ist jedoch bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung geboten (siehe Abschnitt 4.3).

#### *Leberfunktionsstörung*

Die Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Buprenorphin und Naloxon wurden in einer Anwendungsbeobachtungsstudie untersucht.

Tabelle 4 fasst die Ergebnisse einer klinischen Studie zusammen, in der die Bioverfügbarkeit von Buprenorphin und Naloxon nach Anwendung einer Sublingualtablette von 2,0/0,5 mg Buprenorphin/Naloxon bei gesunden Probanden und bei Patienten mit unterschiedlichen Graden von Leberfunktionsstörungen untersucht wurde.

**Tabelle 4. Auswirkung einer Leberfunktionsstörung auf die pharmakokinetischen Parameter von Buprenorphin und Naloxon nach der Anwendung von Suboxone (Veränderung im Vergleich zu gesunden Probanden)**

Pharmakokinetische Parameter	Leichte Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium A) (n = 9)	Mittelschwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium B) (n = 8)	Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium C) (n = 8)
<b>Buprenorphin</b>			
C <sub>max</sub>	1,2-fache Erhöhung	1,1-fache Erhöhung	1,7-fache Erhöhung
AUC <sub>last</sub>	Vergleichbar zur Kontrollgruppe	1,6-fache Erhöhung	2,8-fache Erhöhung
<b>Naloxon</b>			
C <sub>max</sub>	Vergleichbar zur Kontrollgruppe	2,7-fache Erhöhung	11,3-fache Erhöhung
AUC <sub>last</sub>	0,2-fache Erhöhung	3,2-fache Erhöhung	14,0-fache Erhöhung

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

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

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

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

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

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

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Lactose-Monohydrat  
Mannitol  
Maisstärke  
Povidon K 30  
Citronensäure, wasserfrei  
Natriumcitrat  
Magnesiumstearat  
Acesulfam-Kalium  
Natürliches Zitronen- und Limettendaroma

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

7 Tabletten in Blisterpackungen aus Papier/Aluminium/Nylon/Aluminium/PVC.

28 Tabletten in Blisterpackungen aus Papier/Aluminium/Nylon/Aluminium/PVC.

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**

Indivior Europe Limited  
27 Windsor Place  
Dublin 2  
D02 DK44  
Irland

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

Suboxone 2 mg/0,5 mg Sublingualtabletten  
EU/1/06/359/001  
EU/1/06/359/002

Suboxone 8 mg/2 mg Sublingualtabletten  
EU/1/06/359/003  
EU/1/06/359/004

Suboxone 16 mg/4 mg Sublingualtabletten  
EU/1/06/359/005  
EU/1/06/359/006

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. September 2006  
Datum der letzten Verlängerung: 16. September 2011

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Suboxone 2 mg/0,5 mg Sublingualfilm  
Suboxone 4 mg/1 mg Sublingualfilm  
Suboxone 8 mg/2 mg Sublingualfilm  
Suboxone 12 mg/3 mg Sublingualfilm

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

### Suboxone 2 mg/0,5 mg Sublingualfilm

Jeder Film enthält 2 mg Buprenorphin (buprenorphine) (als Hydrochlorid) und 0,5 mg Naloxon (naloxone) (als Hydrochlorid-Dihydrat).

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder Film enthält 5,87 mg Maltitol-Lösung und 0,01 mg Gelborange S (E 110).

### Suboxone 4 mg/1 mg Sublingualfilm

Jeder Film enthält 4 mg Buprenorphin (buprenorphine) (als Hydrochlorid) und 1 mg Naloxon (naloxone) (als Hydrochlorid-Dihydrat).

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder Film enthält 11,74 mg Maltitol-Lösung und 0,02 mg Gelborange S (E 110).

### Suboxone 8 mg/2 mg Sublingualfilm

Jeder Film enthält 8 mg Buprenorphin (buprenorphine) (als Hydrochlorid) und 2 mg Naloxon (naloxone) (als Hydrochlorid-Dihydrat).

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder Film enthält 6,02 mg Maltitol-Lösung und 0,02 mg Gelborange S (E 110).

### Suboxone 12 mg/3 mg Sublingualfilm

Jeder Film enthält 12 mg Buprenorphin (buprenorphine) (als Hydrochlorid) und 3 mg Naloxon (naloxone) (als Hydrochlorid-Dihydrat).

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder Film enthält 9,03 mg Maltitol-Lösung und 0,02 mg Gelborange S (E 110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Sublingualfilm

### Suboxone 2 mg/0,5 mg Sublingualfilm

Orangefarbener, rechteckiger Film mit der Größe 22,0 mm × 12,8 mm und dem Aufdruck „N2“ in weißer Tinte.

### Suboxone 4 mg/1 mg Sublingualfilm

Orangefarbener, rechteckiger Film mit der Größe 22,0 mm × 25,6 mm und dem Aufdruck „N4“ in weißer Tinte.

### Suboxone 8 mg/2 mg Sublingualfilm

Orangefarbener, rechteckiger Film mit der Größe 22,0 mm × 12,8 mm und dem Aufdruck „N8“ in weißer Tinte.

### Suboxone 12 mg/3 mg Sublingualfilm

Orangefarbener, rechteckiger Film mit der Größe 22,0 mm × 19,2 mm und dem Aufdruck „N12“ in weißer Tinte.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Substitutionstherapie bei Opioidabhängigkeit im Rahmen medizinischer, sozialer und psychotherapeutischer Maßnahmen. Mit dem Naloxon-Bestandteil soll ein intravenöser Missbrauch verhindert werden. Suboxone wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen über 15 Jahren, 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.

#### *Vorsichtsmaßnahmen vor Einleitung der Therapie*

Vor Einleitung der Therapie sollten die Art der Opioidabhängigkeit (d. h. lang- oder kurzwirksames Opioid), der Zeitraum seit der letzten Opioidanwendung und der Grad der Opioidabhängigkeit berücksichtigt werden. Zur Verhinderung eines beschleunigten Entzugs sollte eine Einleitung mit Buprenorphin/Naloxon oder Buprenorphin allein erst dann erfolgen, wenn objektive und eindeutige Anzeichen eines Entzugs vorliegen (z. B. kann eine Punktzahl, die eine leichte bis mäßige Entzugssymptomatik auf der validierten Clinical Opioid Withdrawal Scale [COWS] anzeigt, als Richtwert verwendet werden).

- Bei heroinabhängigen oder von kurzwirksamen Opioiden abhängigen Patienten muss die erste Dosis Buprenorphin/Naloxon bei den ersten Anzeichen von Entzug, frühestens jedoch 6 Stunden nach der letzten Opioidanwendung, angewendet werden.
- Bei Patienten unter Methadon muss die Methadon-Dosis vor Beginn der Buprenorphin/Naloxon-Therapie auf maximal 30 mg/Tag reduziert werden. Bei Einleitung einer Buprenorphin/Naloxon-Therapie ist die lange Halbwertszeit von Methadon zu berücksichtigen. Die erste Dosis Buprenorphin/Naloxon sollte erst beim Auftreten von Entzugserscheinungen, frühestens jedoch 24 Stunden nachdem der Patient zuletzt Methadon eingenommen hat, angewendet werden. Buprenorphin kann bei methadonabhängigen Patienten das Auftreten von Entzugssymptomen beschleunigen.

#### Dosierung

##### *Initialtherapie (Einleitung)*

Die empfohlene Initialdosis bei Erwachsenen und Jugendlichen über 15 Jahren beträgt 4 mg/1 mg. Diese kann an Tag 1 mehrmals bis zu einer Höchstdosis von 12 mg/3 mg angewendet werden, um unerwünschte Entzugssymptome zu minimieren und damit der Patient die Behandlung beibehält.

Da die Naloxon-Exposition nach buccaler Anwendung etwas höher ist als nach sublingualer Anwendung, wird empfohlen, während der Therapieeinleitung die sublinguale Anwendung zu wählen, um die Naloxon-Exposition zu minimieren und das Risiko eines beschleunigten Entzugs zu verringern.

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

##### *Dosisanpassung und Erhaltungstherapie*

Nach Einleitung der Behandlung am ersten Tag muss der Patient durch schrittweise Dosisanpassung schnell stabil auf eine angemessene Erhaltungsdosis eingestellt werden, damit er die Behandlung beibehält und Opioidentzugserscheinungen unterdrückt werden; richtungweisend ist dabei eine Neubewertung des klinischen und psychologischen Status des Patienten. Die maximale tägliche Einzeldosis darf 24 mg Buprenorphin nicht überschreiten.

Im Verlauf der Erhaltungstherapie kann es notwendig sein, den Patienten entsprechend seinen veränderten Bedürfnissen in regelmäßigen Abständen auf eine neue Erhaltungsdosis einzustellen.

#### *Seltenere als einmal tägliche Gabe*

Nach Erreichen einer zufriedenstellenden Stabilisierung kann die Dosierungshäufigkeit von Suboxone auf ein 2-Tagesintervall herabgesetzt werden, wobei der Patient die doppelte individuell titrierte Tagesdosis erhält. Zum Beispiel: Ein Patient, der auf eine Tagesdosis von 8 mg/2 mg stabil eingestellt ist, kann demnach an jedem zweiten Tag 16 mg/4 mg erhalten, wobei an den dazwischenliegenden Tagen keine Dosisgabe erfolgt. Nach Erreichen einer zufrieden stellenden Stabilisierung kann die Dosierungshäufigkeit von Suboxone bei manchen Patienten auf eine 3-mal wöchentliche Gabe reduziert werden (beispielsweise montags, mittwochs und freitags). Die Montags- und die Mittwochsdosis sollten jeweils doppelt so hoch sein wie die individuell titrierte Tagesdosis, und die Freitagsdosis sollte das Dreifache der individuell titrierten Tagesdosis betragen; an den dazwischenliegenden Tagen erfolgen keine Dosisgaben. Die an einem Tag gegebene Dosis darf jedoch 24 mg nicht überschreiten. Für Patienten, die eine titrierte Tagesdosis von >8 mg/Tag benötigen, ist dieses Behandlungsschema möglicherweise nicht geeignet.

#### *Medizinischer Entzug*

Nach Erreichen einer zufrieden stellenden Stabilisierung und bei Einverständnis des Patienten kann die Dosis schrittweise auf eine niedrigere Erhaltungsdosis reduziert werden. In bestimmten günstigen Fällen kann die Therapie beendet werden. Die zur Verfügung stehenden Sublingualfilme in Dosen von 2 mg/0,5 mg, 4 mg/1 mg und 8 mg/2 mg ermöglichen ein Heruntertitrieren der Dosis. Bei Patienten, die eventuell eine niedrigere Buprenorphin-Dosis benötigen, können Sublingualtabletten mit 0,4 mg Buprenorphin angewendet werden. Nach dem medizinischen Entzug sind die Patienten zu überwachen, da die Möglichkeit eines Rückfalls besteht.

#### *Wechsel zwischen sublingualem und buccalem Anwendungsort*

Die systemische Exposition von Buprenorphin ist nach buccaler und sublingualer Anwendung von Suboxone Sublingualfilm in etwa gleich (siehe Abschnitt 5.2). Daher können Patienten nach abgeschlossener Therapieeinleitung zwischen der buccalen und sublingualen Anwendung wechseln, ohne dass eine größere Gefahr für eine Unter- oder Überdosierung besteht.

#### *Wechsel zwischen Buprenorphin und Buprenorphin/Naloxon*

Bei sublingualer Anwendung haben Buprenorphin/Naloxon und Buprenorphin ähnliche klinische Wirkungen und sind austauschbar. Vor dem Wechsel zwischen Buprenorphin/Naloxon und Buprenorphin sollten sich der verordnende Arzt und der Patient über den Wechsel abstimmen und der Patient sollte überwacht werden, falls eine Dosisanpassung notwendig wird.

#### *Wechsel zwischen Sublingualtablette und Sublingualfilm (soweit zutreffend)*

Patienten, die zwischen der Anwendung von Suboxone Sublingualtabletten und Suboxone Sublingualfilm wechseln, sollten die Behandlung mit der gleichen Dosis wie bei dem zuvor angewendeten Arzneimittel beginnen. Beim Wechsel zwischen Arzneimitteln können jedoch Dosisanpassungen erforderlich werden. Aufgrund der potenziell größeren relativen Bioverfügbarkeit des Suboxone Sublingualfilms im Vergleich zu Suboxone Sublingualtabletten sollten Patienten, die von Sublingualtabletten auf den Sublingualfilm umgestellt werden, auf Überdosierung überwacht werden. Patienten, die vom Sublingualfilm zu Sublingualtabletten wechseln, sollten auf Entzugserscheinungen oder andere Anzeichen für eine Unterdosierung überwacht werden. In klinischen Studien wurde gezeigt, dass die Pharmakokinetik von Suboxone Sublingualfilm nicht immer gleich war wie die der entsprechenden Dosisstärken von Suboxone Sublingualtabletten oder der Kombinationen (siehe Abschnitt 5.2). Beim Wechsel zwischen Suboxone Sublingualfilm und Suboxone Sublingualtabletten sollte der Patient überwacht werden, falls eine Dosisanpassung notwendig wird. Die Kombination verschiedener Darreichungsformen oder die abwechselnde Anwendung von Sublingualfilm und Sublingualtabletten ist nicht ratsam.

## Besondere Patientengruppen

### *Ältere Patienten*

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

### *Leberfunktionsstörung*

Da die Pharmakokinetik von Buprenorphin/Naloxon bei Patienten mit Leberfunktionsstörung verändert sein kann, werden bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung niedrigere Initialdosen und eine vorsichtige Dosistitration empfohlen. Buprenorphin/Naloxon ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

### *Nierenfunktionsstörung*

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

### *Kinder und Jugendliche*

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

## Art der Anwendung

Nur zur sublingualen Anwendung und/oder buccalen Anwendung.

Zur Therapieeinleitung sollte Buprenorphin/Naloxon sublingual angewendet werden. Während der Erhaltungstherapie kann der Suboxone Film buccal und/oder sublingual angewendet werden.

Der Film darf nicht geschluckt werden. Der Film muss unter die Zunge platziert oder an die Innenseite einer Wange gelegt und dort belassen werden, bis er sich vollständig aufgelöst hat. Es ist ratsam, den Mund anzufeuchten, bevor der Film platziert wird. Die Patienten dürfen nicht schlucken und keine Nahrung oder Getränke zu sich nehmen, bis sich der Film vollständig aufgelöst hat. Der Film sollte nach der Platzierung nicht mehr bewegt werden, und der Patient soll in die richtige Anwendungstechnik eingewiesen werden.

Zur buccalen Anwendung sollte ein Film an die Innenseite der rechten oder linken Wange gelegt werden. Wenn ein zusätzlicher Film erforderlich ist, um die verordnete Dosis zu erreichen, sollte ein zusätzlicher Film an die gegenüberliegende Wangenseite gelegt werden. Der Film muss an der Innenseite der Wange verbleiben, bis er sich vollständig aufgelöst hat. Falls ein dritter Film notwendig ist, um die verordnete Dosis zu erreichen, sollte dieser an die Innenseite der rechten oder linken Wange gelegt werden, nachdem sich die ersten beiden Filme aufgelöst haben.

Zur sublingualen Anwendung sollte ein Film unter die Zunge gelegt werden. Wenn ein zusätzlicher Film erforderlich ist, um die verordnete Dosis zu erreichen, sollte ein zusätzlicher Film auf der anderen Seite unter die Zunge gelegt werden. Der Film muss unter der Zunge verbleiben, bis er sich vollständig aufgelöst hat. Falls ein dritter Film notwendig ist, um die verordnete Dosis zu erreichen, sollte dieser unter die Zunge gelegt werden, nachdem sich die ersten beiden Filme aufgelöst haben.

Eine Tagesdosis kann aus mehreren Suboxone Filmen unterschiedlicher Stärke zusammengesetzt sein. Diese können entweder alle gleichzeitig oder aufgeteilt auf zwei Teildosierungen angewendet werden. Die zweite Teildosis sollte direkt nachdem sich der erste Teil der Dosis aufgelöst hat, sublingual und/oder buccal angewendet werden.

Es sollten nicht mehr als zwei Filme gleichzeitig angewendet werden. Es sollte sichergestellt werden, dass sich die Filme nicht überlappen.

Der Film ist nicht dazu bestimmt, geteilt oder in kleinere Dosen unterteilt zu werden.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

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

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

##### Nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch, Missbrauch und Abzweigung zum illegalen Gebrauch

Buprenorphin kann, wie andere legale oder illegale Opioide auch, missbräuchlich oder nicht bestimmungsgemäß angewendet werden. Risiken einer missbräuchlichen oder nicht bestimmungsgemäßen Anwendung sind z. B. Überdosierung, Verbreitung von hämatogen übertragenen viralen oder lokalen und systemischen Infektionen, Atemdepression und Leberschädigung. Eine missbräuchliche Anwendung von Buprenorphin durch Personen, denen das Arzneimittel nicht verordnet wurde, beinhaltet außerdem das Risiko neuer Drogenabhängiger, die Buprenorphin als Hauptdroge missbrauchen, wenn das Arzneimittel direkt vom betreffenden Patienten zum illegalen Gebrauch in Umlauf gebracht oder wenn es nicht genügend gegen Diebstahl gesichert wird.

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

Um das Risiko eines nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs, Missbrauchs und des Abzweigens zum illegalen Gebrauch zu minimieren, sollten bei der Verordnung und Ausgabe von Buprenorphin geeignete Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden, wie z. B. zu Behandlungsbeginn nicht mehrere Dosen gleichzeitig verordnen und dem Bedarf des Patienten angemessene Nachbeobachtungstermine zur klinischen Überwachung durchführen.

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

##### Schlafbezogene Atmungsstörungen

Opiode können schlafbezogene Atmungsstörungen verursachen, einschließlich zentraler Schlafapnoe (ZSA) und schlafbezogener Hypoxämie. Die Anwendung von Opioiden erhöht dosisabhängig das Risiko für ZSA. Bei Patienten, bei denen ZSA auftritt, sollte eine Verringerung der Gesamtopioiddosis in Betracht gezogen werden.

##### Atemdepression

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

opioidabhängigen Personen, die keine Toleranz gegenüber den Wirkungen von Opioiden haben, kann eine möglicherweise tödliche Atemdepression auftreten.

Dieses Arzneimittel sollte bei Patienten mit Asthma bronchiale oder respiratorischer Insuffizienz (z. B. chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, Cor pulmonale, eingeschränkter Atemreserve, Hypoxie, Hyperkapnie, vorbestehender Atemdepression oder Kyphoskoliose [Verkrümmung der Wirbelsäule mit daraus potentiell resultierender Atemnot]) mit Vorsicht angewendet werden.

Buprenorphin/Naloxon kann bei Kindern und nicht abhängigen Personen bei versehentlicher oder absichtlicher Einnahme zu einer schweren, möglicherweise tödlichen Atemdepression führen. Die Patienten müssen ermahnt werden, den Beutel an einem sicheren Ort aufzubewahren, ihn nie im Voraus zu öffnen, dieses Arzneimittel für Kinder und andere Haushaltsglieder unzugänglich aufzubewahren und es nie vor Kindern einzunehmen. Bei versehentlicher Einnahme oder Verdacht auf Einnahme ist umgehend ein Notdienst zu verständigen.

### ZNS-dämpfende Wirkung

Buprenorphin/Naloxon kann Benommenheit hervorrufen, insbesondere wenn es zusammen mit Alkohol oder zentral dämpfenden Mitteln (z. B. Benzodiazepinen, Tranquillizern, Sedativa oder Hypnotika) eingenommen wird (siehe Abschnitte 4.5 und 4.7).

### Risiken bei gleichzeitiger Anwendung von Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin/Naloxon und Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken sollte die gleichzeitige Verordnung mit solchen Sedativa Patienten vorbehalten bleiben, denen keine anderen Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. Wenn entschieden wird, Buprenorphin/Naloxon zusammen mit Sedativa zu verordnen, sollte die niedrigste wirksame Dosis der Sedativa angewendet werden und die Behandlungsdauer sollte möglichst kurz sein. Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung beobachtet werden. Diesbezüglich wird dringend empfohlen, Patienten und deren Betreuungspersonen darüber zu informieren, dass sie auf diese Symptome achten müssen (siehe Abschnitt 4.5).

### Serotonin-Syndrom

Die gleichzeitige Anwendung von Suboxone 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 Serotonin-Syndrom, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, führen (siehe Abschnitt 4.5).

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

Die Symptome des Serotonin-Syndroms umfassen unter anderem Veränderungen des Gemütszustandes, autonome Instabilität, neuromuskuläre Auffälligkeiten und/oder gastrointestinale Symptome.

Wenn ein Serotonin-Syndrom vermutet wird, sind je nach der Schwere der Symptome eine Dosisverringerung oder das Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

### Abhängigkeit

Buprenorphin wirkt am  $\mu$  (my)-Opioidrezeptor partiell agonistisch und 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, wie z. B. Morphin.

Ein plötzliches Absetzen der Behandlung wird nicht empfohlen, da dies zu einem Entzugssyndrom führen kann, das möglicherweise auch verzögert eintritt.

## Hepatitis und hepatische Ereignisse

In klinischen Studien und Nebenwirkungsberichten nach Markteinführung wurden bei Opioidabhängigen Fälle von akuter Leberschädigung beschrieben. Das Spektrum der abnormen Veränderungen reicht von passageren asymptomatischen Erhöhungen der Lebertransaminasen bis hin zu Berichten von Leberversagen, Lebernekrose, hepatorenalem Syndrom, hepatischer Enzephalopathie und Tod. In vielen Fällen könnten vorbestehende mitochondriale Störungen (genetische Erkrankung, Abweichungen der Leberenzymwerte, Infektionen mit dem Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Virus, Alkoholmissbrauch, Anorexie, die gleichzeitige Anwendung von anderen potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln) oder ein fortbestehender intravenöser Drogenmissbrauch ursächlich sein oder dazu beitragen. Vor der Verordnung von Buprenorphin/Naloxon und während der Therapie müssen diese zugrundeliegenden Faktoren berücksichtigt werden. Bei Verdacht auf ein hepatisches Ereignis ist eine weitergehende biologische und ätiologische Abklärung erforderlich. Ausgehend von den Befunden kann das Arzneimittel vorsichtig abgesetzt werden, um Entzugssymptome und einen erneuten illegalen Drogenmissbrauch zu verhindern. Bei Fortführung der Therapie ist die Leberfunktion engmaschig zu überwachen.

## Beschleunigt einsetzendes Opoidentzugssyndrom

Zu Beginn der Behandlung mit Buprenorphin/Naloxon muss sich der Arzt über das partiell agonistische Wirkungsprofil von Buprenorphin im Klaren sein, und dass es bei opioidabhängigen Patienten zum beschleunigten Eintreten von Entzugssymptomen führen kann, insbesondere wenn es früher als 6 Stunden nach der letzten Anwendung von Heroin oder einem anderen kurzwirksamen Opoid oder früher als 24 Stunden nach der letzten Methadon-Dosis angewendet wird. Die Patienten sollten in der Umstellungsphase von Buprenorphin oder Methadon auf Buprenorphin/Naloxon genau beobachtet werden, da über Entzugssymptome berichtet wurde. Zur Verhinderung eines beschleunigten Entzugs sollte eine Einleitung mit Buprenorphin/Naloxon erfolgen, wenn objektive Anzeichen eines Entzugs vorliegen (siehe Abschnitt 4.2).

Entzugssymptome können auch mit einer suboptimalen Dosierung verbunden sein.

## Leberfunktionsstörung

Der Einfluss einer beeinträchtigten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Buprenorphin und Naloxon wurde in einer Anwendungsbeobachtungsstudie untersucht. Sowohl Buprenorphin als auch Naloxon werden extensiv in der Leber metabolisiert, und bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung wurden erhöhte Plasmaspiegel von Buprenorphin und Naloxon im Vergleich zu gesunden Personen festgestellt. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome eines beschleunigten Opoid-Entzugs oder einer durch erhöhte Naloxon- und/oder Buprenorphin-Spiegel verursachten Toxizität oder Überdosierung überwacht werden.

Es wird empfohlen, vor Therapiebeginn Leberfunktionstests zur Ermittlung der Ausgangswerte durchzuführen und den Virushepatitis-Status zu dokumentieren. Patienten, die positiv auf eine Virushepatitis getestet werden, Begleitmedikation erhalten (siehe Abschnitt 4.5) und/oder an einer vorbestehenden Leberfunktionsstörung leiden, haben ein größeres Risiko für einen Leberschaden. Es wird eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Buprenorphin/Naloxon sollten bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2). Die Anwendung von Buprenorphin/Naloxon ist bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert.

## Nierenfunktionsstörung

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

## CYP3A4-Hemmer

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

## Klasseneffekte

Opiode können bei ambulant behandelten Patienten eine orthostatische Hypotonie verursachen.

Opiode können zu einem erhöhten Liquordruck führen, der Krampfanfälle verursachen kann, so dass Opiode bei Patienten mit Kopfverletzungen, intrakraniellen Läsionen, anderen Zuständen mit möglicher Erhöhung des Liquordrucks oder Krampfanfällen in der Krankengeschichte mit Vorsicht anzuwenden sind.

Vorsicht ist geboten, wenn Opiode bei Patienten mit Hypotonie, Prostatahypertrophie oder Urethralstenose angewendet werden.

Eine durch Opiode verursachte Miosis, Veränderungen des Bewusstseinszustands und Veränderungen der Schmerzwahrnehmung als Symptom einer Krankheit können die Patientenbeurteilung beeinträchtigen und die Diagnose oder den klinischen Verlauf einer Begleiterkrankung verschleiern.

Opiode sollten bei Patienten mit Myxödem, Hypothyreose oder Nebenniereninsuffizienz (z. B. Morbus Addison) mit Vorsicht angewendet werden.

Es hat sich gezeigt, dass Opiode den Druck im Gallengang erhöhen und bei Patienten mit Dysfunktion der Gallenwege mit Vorsicht angewendet werden sollten.

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

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

## Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Maltitol-Lösung. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält Gelborange S (E 110). Gelborange S kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Film, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## Kinder und Jugendliche

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

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

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

Buprenorphin/Naloxon sollte nicht zusammen angewendet werden mit:

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

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Buprenorphin/Naloxon zusammen mit:

- Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln.  
Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden mit Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln erhöht wegen einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod. Dosis und Dauer der Anwendung begleitender Sedativa sind zu begrenzen (siehe Abschnitt 4.4). Die Patienten sind zu warnen, dass es extrem gefährlich ist, nicht verordnete Benzodiazepine gleichzeitig mit diesem Arzneimittel einzunehmen. Die Patienten sind außerdem darauf hinzuweisen, dass Benzodiazepine zusammen mit diesem Arzneimittel nur auf Anweisung ihres Arztes eingenommen werden dürfen (siehe Abschnitt 4.4).
- Die gleichzeitige Anwendung von Suboxone und Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin) kann zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung, Koma oder Tod führen (siehe Abschnitt 4.4).
- Anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln, anderen Opioidderivaten (z. B. Methadon, Analgetika und Antitussiva), bestimmten Antidepressiva, sedativen H<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten, Barbituraten, anderen Anxiolytika als Benzodiazepine, Neuroleptika, Clonidin und verwandten Substanzen: Diese Kombinationen verstärken die dämpfende Wirkung auf das zentrale Nervensystem. Aufgrund der herabgesetzten Aufmerksamkeit kann es gefährlich sein, Fahrzeuge zu führen und Maschinen zu bedienen.
- Zudem kann es schwierig sein, eine ausreichende Analgesie zu erreichen, wenn bei Patienten, die Buprenorphin/Naloxon erhalten, ein Opioid-Vollagonist 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.
- 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 Serotonin syndroms, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, erhöht ist (siehe Abschnitt 4.4).
- Naltrexon und Nalmefen. Dies sind Opioid-Antagonisten, die die pharmakologischen Wirkungen von Buprenorphin blockieren können. Die gleichzeitige Anwendung während einer Behandlung mit Buprenorphin/Naloxon ist wegen der potenziell gefährlichen Wechselwirkung, die ein plötzliches Auftreten von anhaltenden und starken Symptomen eines Opoidentzugs auslösen kann, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- CYP3A4-Hemmern: In einer Studie zur Wechselwirkung von Buprenorphin mit Ketoconazol (einem starken CYP3A4-Hemmer) wurden erhöhte C<sub>max</sub>- und AUC-Werte (Fläche unter der Kurve) für Buprenorphin (ca. 50 % bzw. 70 %) und zu einem geringeren Grad auch für Norbuprenorphin gemessen. Patienten, die Suboxone erhalten, sind engmaschig zu überwachen und bedürfen bei kombinierter Anwendung mit starken CYP3A4-Hemmern (z. B. Protease-Hemmern wie Ritonavir, Nelfinavir oder Indinavir oder Antimykotika vom Azol-Typ, z. B. Ketoconazol oder Itraconazol, Makrolidantibiotika) möglicherweise einer Dosisreduzierung.
- CYP3A4-Induktoren: Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren mit Buprenorphin kann die Buprenorphin-Plasmakonzentrationen senken und somit möglicherweise zu einer suboptimalen Behandlung der Opoidabhängigkeit mit Buprenorphin führen. Es wird empfohlen, Patienten, die Buprenorphin/Naloxon zusammen mit CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin) erhalten, engmaschig zu überwachen. Die Buprenorphin- oder CYP3A4-Induktor-Dosis muss gegebenenfalls entsprechend angepasst werden.

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

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Buprenorphin/Naloxon bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Gegen Ende der Schwangerschaft kann Buprenorphin auch nach kurzer Anwendungsdauer eine Atemdepression beim Neugeborenen hervorrufen. Eine Langzeitanwendung von Buprenorphin während der letzten drei Schwangerschaftsmonate kann zum Entzugssyndrom beim Neugeborenen führen (z. B. Hypertonie, neonataler Tremor, neonatale Agitation, Myoklonus oder Krampfanfälle). Das Syndrom tritt im Allgemeinen mit einer Verzögerung von einigen Stunden bis einigen Tagen nach der Geburt auf.

Wegen der langen Halbwertszeit von Buprenorphin sollte das Neugeborene am Ende der Schwangerschaft mehrere Tage lang überwacht werden, um dem Risiko einer Atemdepression oder eines Entzugssyndroms beim Neugeborenen vorzubeugen.

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

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Naloxon beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Buprenorphin und dessen Metaboliten werden in die Muttermilch ausgeschieden. Untersuchungen an Ratten haben gezeigt, dass Buprenorphin die Laktation hemmt. Das Stillen soll während der Behandlung mit Suboxone unterbrochen werden.

### Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben eine Abnahme der weiblichen Fertilität unter hohen Dosen gezeigt (systemische Exposition > 2,4-Fache der Exposition des Menschen bei der empfohlenen Höchstdosis von 24 mg Buprenorphin, basierend auf den AUC-Werten) (siehe Abschnitt 5.3).

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

Buprenorphin/Naloxon hat einen geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, wenn es bei opioidabhängigen Patienten angewendet wird. Das Arzneimittel kann Benommenheit, Schwindelgefühl oder eine Beeinträchtigung des Denkens verursachen, insbesondere bei Therapieeinleitung und Dosisanpassung. Diese Wirkung kann sich verstärken, wenn es gleichzeitig mit Alkohol oder Arzneimitteln angewendet wird, die eine dämpfende Wirkung auf das zentrale Nervensystem ausüben (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

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

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Die häufigsten behandlungsbedingten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der sublingualen oder buccalen Anwendung von Buprenorphin/Naloxon waren eine orale Hypästhesie und eine Rötung der Mundschleimhaut. Weitere behandlungsbedingte Nebenwirkungen, die von mehr als einem Patienten berichtet wurden, waren Obstipation, Glossodynie und Erbrechen.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die während der Überwachung nach dem Inverkehrbringen gemeldet wurden, sind ebenfalls einbezogen.

Die Häufigkeit möglicher Nebenwirkungen, die unten aufgeführt sind, wird gemäß folgender Konvention definiert:

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

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

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>		Grippe, Infektion, Pharyngitis, Rhinitis	Harnwegsinfektion, Vaginalinfektion	
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>			Anämie, Leukozytose, Leukopenie, Lymphadenopathie, Thrombozytopenie	
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>			Überempfindlichkeit	Anaphylaktischer Schock
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>			Verminderter Appetit, Hyperglykämie, Hyperlipidämie, Hypoglykämie	
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Schlaflosigkeit	Angst, Depression, Verminderte Libido, Nervosität, Denken anomal	Abnorme Träume, Agitiertheit, Apathie, Depersonalisation, Arzneimittel-/Drogenabhängigkeit, Euphorische Stimmung, Feindseligkeit	Halluzinationen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Kopfschmerz	Migräne, Vertigo, Hypertonie, Parästhesie, Somnolenz	Amnesie, Aufmerksamkeitssstörungen, Hyperkinesie, Krampfanfall, Sprachstörung, Tremor	Hepatische Enzephalopathie, Synkope
<i>Augenerkrankungen</i>		Amblyopie, Erkrankung des Tränenapparats	Konjunktivitis, Miosis, verschwommenes Sehen	
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>				Vertigo
<i>Herzerkrankungen</i>			Angina pectoris, Bradykardie, Myokardinfarkt, Palpitationen, Tachykardie	
<i>Gefäßerkrankungen</i>		Hypertonie, Vasodilatation	Hypotonie	Orthostasesyndrom
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		Husten	Asthma, Dyspnoe, Gähnen	Bronchospasmus, Atemdepression
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Obstipation, Übelkeit	Abdominalschmerz, Diarrhoe, Dyspepsie, Flatulenz, Rötung der Mundschleimhaut, Erbrechen	Orale Hypoästhesie, Glossodynie, Mundulzeration, Ödeme im Mund, Mundschmerzen, orale Parästhesie, Zungenverfärbung	Glossitis, Stomatitis, Karies
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>		Leberfunktion anomal		Hepatitis, Akute Hepatitis, Ikterus, Lebernekrose, Hepatorenales Syndrom
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Hyperhidrosis	Pruritus, Ausschlag, Urtikaria	Akne, Aloperie, Dermatitis exfoliativa, Trockene Haut, Raumforderung der Haut	Angioödem
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>		Rückenschmerzen, Arthralgie, Muskelpasmen, Myalgie	Arthritis	
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		Anomalie des Urins	Albuminurie, Dysurie, Hämaturie,	

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
			Nephrolithiasis, Harnretention	
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>		Erektionsstörung	Amenorrhoe, Ejakulationsstörung, Menorrhagie, Metrorrhagie	
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Arzneimittelentzugssyndrom	Asthenie, Brustkorbschmerz, Schüttelfrost, Fieber, Unwohlsein, Schmerz, periphere Ödeme	Hypothermie	Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen
<i>Untersuchungen</i>		anomale Leberfunktionstests , verringertes Gewicht	Kreatinin im Blut erhöht	Transaminasen erhöht
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>		Verletzung	Hitzschlag, Vergiftung (Intoxikation)	

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In Fällen intravenösen Missbrauchs von Arzneimitteln sind einige Nebenwirkungen eher auf den Umstand des Missbrauchs als auf das Arzneimittel selbst zurückzuführen; dazu gehören lokale, manchmal septische Reaktionen(Abszess, Zellulitis). Eine potentiell schwerwiegende akute Hepatitis und andere akute Infektionen, wie Pneumonie und Endokarditis, wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

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

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzugeben.

### 4.9 Überdosierung

#### Symptome

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

## Behandlung

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

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

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

Wird Naloxon angewendet, ist bei der Festlegung der Behandlungsdauer und der medizinischen Überwachung, die zur Behebung der Auswirkungen einer Überdosis erforderlich sind, die lange Wirkdauer von Buprenorphin zu berücksichtigen. Naloxon kann schneller als Buprenorphin ausgeschieden werden, was zu einem erneuten Auftreten der zuvor kontrollierten Symptome der Buprenorphin-Überdosis führen kann, weshalb eine Dauerinfusion erforderlich sein kann.

Wenn keine Infusion möglich ist, kann eine wiederholte Naloxon-Anwendung erforderlich sein. Die intravenösen Infusionsraten sind dem Ansprechen des Patienten gemäß anzupassen.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

#### Wirkmechanismus

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

Opioidagonistische *Ceiling*-Effekte wurden im Rahmen klinisch-pharmakologischer Studien bei Opioidabhängigen beschrieben.

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

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Daten zur Wirksamkeit und zur Sicherheit von Buprenorphin/Naloxon stammen hauptsächlich aus einer einjährigen klinischen Studie, die einen 4-wöchigen randomisierten doppelblinden Vergleich von Buprenorphin/Naloxon, Buprenorphin und Placebo und im Anschluss daran eine 48-wöchige Studie zur Sicherheit von Buprenorphin/Naloxon beinhaltete. In dieser Studie wurden 326 heroinabhängige Patienten randomisiert einer Behandlung mit entweder Buprenorphin/Naloxon 16 mg täglich oder Buprenorphin 16 mg täglich oder einem Placebo zugewiesen. Patienten, die einer der Verumgruppen zugewiesen wurden, erhielten zu Beginn der Therapie 8 mg Buprenorphin an Tag 1, danach 16 mg

(zwei 8-mg-Tabletten) Buprenorphin an Tag 2. An Tag 3 wurden die Patienten, die der Buprenorphin/Naloxon-Gruppe zugewiesen worden waren, auf die Kombinationstablette umgestellt. Die Patienten kamen zur Ausgabe der Dosis und zur Beurteilung der Wirksamkeit täglich in die Klinik (Montag bis Freitag). Für die Wochenenden wurden Take-Home-Dosen ausgegeben. Primärer Vergleichswert der Studie war die Beurteilung der individuellen Wirksamkeit von Buprenorphin und Buprenorphin/Naloxon versus Placebo. Der prozentuale Anteil der dreimal wöchentlich entnommenen Urinproben, die im Hinblick auf Nicht-Studien-Opiode negativ waren, war sowohl für Buprenorphin/Naloxon versus Placebo ( $p < 0,0001$ ) als auch für Buprenorphin versus Placebo ( $p < 0,0001$ ) statistisch signifikant höher.

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

In einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie erhielten 92 Patienten nach einer 7-tägigen *Run-In*-Phase mit Suboxone Sublingualtabletten entweder Suboxone Sublingualfilm oder Suboxone Sublingualtabletten. Es dauerte im Durchschnitt 4 Minuten, bis sich die Sublingualtabletten sichtbar aufgelöst hatten, und im Durchschnitt 3 Minuten, bis sich der Sublingualfilm aufgelöst hatte. Im Hinblick auf die Möglichkeit, sublingual angewendete Sublingualfilme wieder zu entfernen, wurde gezeigt, dass 30 Sekunden nach der Anwendung eines einzelnen Sublingualfilms keiner der Studienteilnehmer in der Lage war, den Sublingualfilm teilweise oder ganz zu entfernen. Wurden jedoch 2 oder mehr Sublingualfilme angewendet, war die Wahrscheinlichkeit größer, dass die Studienteilnehmer den Sublingualfilm nach 30 Sekunden teilweise oder ganz entfernen konnten. Es sollten nicht mehr als 2 Sublingualfilme gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Buprenorphin

#### *Resorption*

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

Die Buprenorphin-Plasmaspiegel stiegen mit ansteigender sublingual angewandter Dosis Buprenorphin/Naloxon an. Die Buprenorphin-Plasmaspiegel wiesen eine große Variabilität zwischen den Patienten auf, aber bezogen auf den einzelnen Patienten war die Variabilität gering.

**Tabelle 2: Pharmakokinetische Parameter (Mittelwert ± SD) von Buprenorphin und Naloxon nach sublingualer Anwendung von Suboxone Sublingualfilm**

Pharmakokinetische Parameter	Suboxone Sublingualfilm-Dosis (mg)			
	2 mg/0,5 mg	4 mg/1 mg*	8 mg/2 mg	12 mg/3 mg
<b>Buprenorphin</b>				
C <sub>max</sub> (ng/ml)	0,947 ± 0,374	1,40 ± 0,687	3,37 ± 1,80	4,55 ± 2,50
t <sub>max</sub> (h) Median, (Min.-Max.)	1,53 (0,75 - 4,0)	1,50 (0,5; 3,0)	1,25 (0,75 - 4,0)	1,50 (0,5; 3,0)
AUC <sub>inf</sub> (ng×h/ml)	8,654 ± 2,854	13,71 ± 5,875	30,45 ± 13,03	42,06 ± 14,64
t <sub>1/2</sub> (h)	33,41 ± 13,01	24,30 ± 11,03	32,82 ± 9,81	34,66 ± 9,16
<b>Norbuprenorphin</b>				
C <sub>max</sub> (ng/ml)	0,312 ± 0,140	0,617 ± 0,311	1,40 ± 1,08	2,37 ± 1,87
t <sub>max</sub> (h) Median, (Min.-Max.)	1,38 (0,5 - 8,0)	1,25 (0,5; 48,0)	1,25 (0,75 - 12,0)	1,25 (0,75; 8,0)
AUC <sub>inf</sub> (ng×h/ml)	14,52 ± 5,776	23,73 ± 10,60	54,91 ± 36,01	71,77 ± 29,38
t <sub>1/2</sub> (h)	56,09 ± 31,14	45,96 ± 40,13	41,96 ± 17,92	34,36 ± 7,92
<b>Naloxon</b>				
C <sub>max</sub> (ng/ml)	0,054 ± 0,023	0,0698 ± 0,0378	0,193 ± 0,091	0,238 ± 0,144
t <sub>max</sub> (h) Median, (Min.-Max.)	0,75 (0,5 - 2,0)	0,75 (0,5; 1,5)	0,75 (0,5 - 1,25)	0,75 (0,50; 1,25)
AUC <sub>inf</sub> (ng×h/ml)	0,137 ± 0,043	0,204 ± 0,108	0,481 ± 0,201	0,653 ± 0,309
t <sub>1/2</sub> (h)	5,00 ± 5,52	3,91 ± 3,37	6,25 ± 3,14	11,91 ± 13,80

\*Es liegen keine Daten für den Sublingualfilm der Stärke 4 mg/1 mg vor; seine Zusammensetzung ist proportional zum Sublingualfilm der Stärke 2 mg/0,5 mg und er hat die gleiche Größe wie 2 Sublingualfilme der Stärke 2 mg/0,5 mg.

**Tabelle 3: Veränderungen der pharmakokinetischen Parameter bei sublingual oder buccal angewandtem Suboxone Sublingualfilm im Vergleich zur Suboxone Sublingualtablette**

Dosierung	Pharmakokinetische Parameter	Anstieg bei Buprenorphin			Pharmakokinetische Parameter	Anstieg bei Naloxon		
		Sublingual angewendete r Film im Vergleich zur Sublingualta blette	Buccal angewen deter Film im Vergleich zur Sublingu altablette	Buccal angewendet er Film im Vergleich zum sublingual angewandte n Film		Sublingua l angewend eter Film im Vergleich zur Sublin gualtablette	Buccal angew endete r Film im Vergle ich zur Sublin gualtablette	Buccal angew endete r Film im Vergle ich zum sublin gual angew endete n Film
1 × 2 mg/0,5 mg	C <sub>max</sub>	22 %	25 %	-	C <sub>max</sub>	-	-	-
	AUC <sub>0-last</sub>	-	19 %	-	AUC <sub>0-last</sub>	-	-	-
2 × 2 mg/0,5 mg	C <sub>max</sub>	-	21 %	21 %	C <sub>max</sub>	-	17 %	21 %
	AUC <sub>0-last</sub>	-	23 %	16 %	AUC <sub>0-last</sub>	-	22 %	24 %
1 × 8 mg/2 mg	C <sub>max</sub>	28 %	34 %	-	C <sub>max</sub>	41 %	54 %	-
	AUC <sub>0-last</sub>	20 %	25 %	-	AUC <sub>0-last</sub>	30 %	43 %	-

1 × 12 mg/3 m g	C <sub>max</sub>	37 %	47 %	-	C <sub>max</sub>	57 %	72 %	9 %
	AUC <sub>0-last</sub>	21 %	29 %	-	AUC <sub>0-last</sub>	45 %	57 %	-
1 × 8 mg/2 mg plus 2 × 2 mg/0,5 mg	C <sub>max</sub>	-	27 %	13 %	C <sub>max</sub>	17 %	38 %	19 %
	AUC <sub>0-last</sub>	-	23 %	-	AUC <sub>0-last</sub>	-	30 %	19 %

Anmerkung Nr. 1. ‘–‘ repräsentiert keine Veränderung, wenn die 90 %-Konfidenzintervalle für die geometrischen Mittelwertquotienten der C<sub>max</sub>- und AUC<sub>0-last</sub>-Werte innerhalb des Bereichs 80 % bis 125 % liegen.

Anmerkung Nr. 2. Für den Sublingualfilm der Stärke 4 mg/1 mg liegen keine Daten vor; er ist in seiner Zusammensetzung proportional zum Sublingualfilm der Stärke 2 mg/0,5 mg und hat die gleiche Größe wie 2 Sublingualfilme der Stärke 2 mg/0,5 mg.

### *Verteilung*

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

Buprenorphin ist stark lipophil, was zu einer raschen Penetration der Blut-Hirn-Schranke führt. Buprenorphin wird zu etwa 96 % an Protein gebunden und zwar vorwiegend an Alpha- und Beta-Globulin.

### *Biotransformation*

Die Metabolisierung von Buprenorphin erfolgt in erster Linie durch N-Dealkylierung mithilfe von CYP3A4 in den Lebermikrosomen. Das Stammkernmolekül und der dealkylierte Hauptmetabolit Norbuprenorphin unterliegen anschließend einer Glukuronidierung. Norbuprenorphin bindet *in vitro* an Opioidrezeptoren; es ist jedoch nicht bekannt, ob Norbuprenorphin zur Gesamtwirkung von Buprenorphin/Naloxon beiträgt.

### *Elimination*

Die Elimination von Buprenorphin verläuft bi- oder tri-exponentiell und die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit aus dem Plasma ist Tabelle 2 zu entnehmen.

Buprenorphin wird durch biliäre Exkretion der glukuronidierten Metaboliten über die Fäzes ausgeschieden (zu etwa 70 %), der Rest über den Urin (zu etwa 30 %).

### *Linearität/Nicht-Linearität*

Die C<sub>max</sub> und AUC von Buprenorphin stiegen mit ansteigender Dosis (im Bereich von 4 bis 16 mg) linear an, auch wenn der Anstieg nicht direkt dosisproportional war.

### Naloxon

#### *Resorption*

Die mittleren Spitzenkonzentrationen von Naloxon im Plasma waren zu niedrig, um die Dosisproportionalität beurteilen zu können, und bei sieben von acht untersuchten Patienten, bei denen Naloxon-Plasmaspiegel über der Bestimmungsgrenze (0,05 ng/ml) vorlagen, war Naloxon später als 2 Stunden nach der Dosis nicht mehr nachzuweisen.

Es wurde kein Einfluss von Naloxon auf die Pharmakokinetik von Buprenorphin festgestellt, und sowohl Buprenorphin-Sublingualtabletten als auch der Buprenorphin/Naloxon-Sublingualfilm führten zu vergleichbaren Plasmakonzentrationen von Buprenorphin.

### *Verteilung*

Naloxon wird zu etwa 45 % an Protein, vorwiegend Albumin, gebunden.

### *Biotransformation*

Naloxon wird in der Leber, hauptsächlich durch Glukuronidierung, metabolisiert und über den Urin ausgeschieden.

Naloxon unterliegt einer direkten Glukuronidierung zu Naloxon-3-Glukuronid sowie einer N-Dealkylierung und Reduktion der 6-Oxo-Gruppe.

### *Elimination*

Naloxon wird über den Urin ausgeschieden und die mittlere Plasma-Eliminationshalbwertszeit reicht von 2 bis 12 Stunden.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten zu älteren Patienten vor.

#### *Nierenfunktionsstörung*

Die renale Elimination spielt bei der Gesamt-*Clearance* von Buprenorphin/Naloxon eine relativ geringe Rolle (~30 %). Aufgrund der Nierenfunktion ist keine Dosismodifikation erforderlich. Vorsicht ist jedoch bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung geboten (siehe Abschnitt 4.3).

#### *Leberfunktionsstörung*

Die Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Buprenorphin wurden in einer Anwendungsbeobachtungsstudie untersucht. Tabelle 4 fasst die Ergebnisse einer klinischen Studie zusammen, in der die Bioverfügbarkeit von Buprenorphin und Naloxon nach Anwendung einer Sublingualtablette von 2,0/0,5 mg Buprenorphin/Naloxon bei gesunden Probanden und bei Patienten mit unterschiedlichen Graden von Leberfunktionsstörungen untersucht wurde.

**Tabelle 4: Auswirkungen von Leberfunktionsstörungen auf die pharmakokinetischen Parameter von Buprenorphin und Naloxon nach Anwendung von Suboxone (Veränderungen im Vergleich zu gesunden Probanden)**

Pharmakokinetische Parameter	Leichte Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium A) (n = 9)	Mittelschwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium B) (n = 8)	Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium C) (n = 8)
<b>Buprenorphin</b>			
C <sub>max</sub>	1,2-fache Erhöhung	1,1-fache Erhöhung	1,7-fache Erhöhung
AUC <sub>last</sub>	Vergleichbar zur Kontrollgruppe	1,6-fache Erhöhung	2,8-fache Erhöhung
<b>Naloxon</b>			
C <sub>max</sub>	Vergleichbar zur Kontrollgruppe	2,7-fache Erhöhung	11,3-fache Erhöhung
AUC <sub>last</sub>	0,2-fache Erhöhung	3,2-fache Erhöhung	14,0-fache Erhöhung

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

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

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

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

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

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

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Macrogol  
Maltitol-Lösung  
Limetten-Aroma, flüssig, natürlich  
Hypromellose  
Citronensäure  
Acesulfam-Kalium  
Natriumcitrat  
Gelborange S (E 110)

Drucktinte  
Propylenglycol (E 1520)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

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

Nicht über 25 °C lagern.

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

Die Sublingualfilme sind einzeln in kindergesicherten Beuteln verpackt, die aus vier Verbundschichten aus Polyethylenterephthalat (PET), Polyethylen niedriger Dichte (LDPE),

Aluminiumfolie und Polyethylen niedriger Dichte (LDPE) bestehen und an den Kanten verschweißt sind.

Packungsgrößen: 7 × 1, 14 × 1 und 28 × 1 Sublingualfilme .

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**

Indivior Europe Limited  
27 Windsor Place  
Dublin 2  
D02 DK44  
Irland

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

Suboxone 2 mg/0,5 mg Sublingualfilm  
EU/1/06/359/007 7 × 1 Sublingualfilm  
EU/1/06/359/008 14 × 1 Sublingualfilm  
EU/1/06/359/009 28 × 1 Sublingualfilm

Suboxone 4 mg/1 mg Sublingualfilm  
EU/1/06/359/010 7 × 1 Sublingualfilm  
EU/1/06/359/011 14 × 1 Sublingualfilm  
EU/1/06/359/012 28 × 1 Sublingualfilm

Suboxone 8 mg/2 mg Sublingualfilm  
EU/1/06/359/013 7 × 1 Sublingualfilm  
EU/1/06/359/014 14 × 1 Sublingualfilm  
EU/1/06/359/015 28 × 1 Sublingualfilm

Suboxone 12 mg/3 mg Sublingualfilm  
EU/1/06/359/016 7 × 1 Sublingualfilm  
EU/1/06/359/017 14 × 1 Sublingualfilm  
EU/1/06/359/018 28 × 1 Sublingualfilm

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. September 2006  
Datum der letzten Verlängerung: 16. September 2011

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.



## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Indivior Europe Limited  
27 Windsor Place  
Dublin 2  
D02 DK44  
Irland

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der besonderen und eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikoanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****PACKUNGEN ZU 7 und 28 TABLETTEN DER WIRKSTÄRKE 2 mg****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Suboxone 2 mg/0,5 mg Sublingualtabletten  
Buprenorphin/Naloxon

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Sublingualtablette enthält 2 mg Buprenorphin (als Hydrochlorid) und 0,5 mg Naloxon (als Hydrochlorid-Dihydrat).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose-Monohydrat.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

7 Sublingualtabletten  
28 Sublingualtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Sublinguale Anwendung  
Nicht schlucken.  
Die Tablette bis zur Auflösung unter der Zunge halten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Indivior Europe Limited  
27 Windsor Place  
Dublin 2  
D02 DK44  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/06/359/001      7 Sublingualtabletten zu 2 mg  
EU/1/06/359/002      28 Sublingualtabletten zu 2 mg

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Suboxone 2 mg/0,5 mg Sublingualtabletten

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**PACKUNGEN ZU 7 und 28 TABLETTEN DER WIRKSTÄRKE 2 mg**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Suboxone 2 mg/0,5 mg Sublingualtabletten  
Buprenorphin/Naloxon

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Indivior Europe Limited

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****PACKUNGEN ZU 7 und 28 TABLETTEN DER WIRKSTÄRKE 8 mg****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Suboxone 8 mg/2 mg Sublingualtabletten  
Buprenorphin/Naloxon

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Sublingualtablette enthält 8 mg Buprenorphin (als Hydrochlorid) und 2 mg Naloxon (als Hydrochlorid-Dihydrat).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose-Monohydrat.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

7 Sublingualtabletten  
28 Sublingualtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Sublinguale Anwendung  
Nicht schlucken.  
Die Tablette bis zur Auflösung unter der Zunge halten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Indivior Europe Limited  
27 Windsor Place  
Dublin 2  
D02 DK44  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/06/359/003      7 Sublingualtabletten zu 8 mg  
EU/1/06/359/004      28 Sublingualtabletten zu 8 mg

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Suboxone 8 mg/2 mg Sublingualtabletten

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**PACKUNGEN ZU 7 und 28 TABLETTEN DER WIRKSTÄRKE 8 mg**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Suboxone 8 mg/2 mg Sublingualtabletten  
Buprenorphin/Naloxon

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Indivior Europe Limited

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****PACKUNGEN ZU 7 und 28 TABLETTEN DER WIRKSTÄRKE 16 mg****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Suboxone 16 mg/4 mg Sublingualtabletten  
Buprenorphin/Naloxon

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Sublingualtablette enthält 16 mg Buprenorphin (als Hydrochlorid) und 4 mg Naloxon (als Hydrochlorid-Dihydrat).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose-Monohydrat.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

7 Sublingualtabletten  
28 Sublingualtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Sublinguale Anwendung  
Nicht schlucken.  
Die Tablette bis zur Auflösung unter der Zunge halten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Indivior Europe Limited  
27 Windsor Place  
Dublin 2  
D02 DK44  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/06/359/005      7 Sublingualtabletten zu 16 mg  
EU/1/06/359/006      28 Sublingualtabletten zu 16 mg

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Suboxone 16 mg/4 mg Sublingualtabletten

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**PACKUNGEN ZU 7 und 28 TABLETTEN DER WIRKSTÄRKE 16 mg**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Suboxone 16 mg/4 mg Sublingualtabletten

Buprenorphin/Naloxon

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Indivior Europe Limited

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Suboxone 2 mg/0,5 mg Sublingualfilm  
Buprenorphin/Naloxon

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jeder Film enthält 2 mg Buprenorphin (als Hydrochlorid) und 0,5 mg Naloxon (als Hydrochlorid-Dihydrat).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Maltitol-Lösung und Gelborange S (E110).  
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT****Sublingualfilm**

7 × 1 Sublingualfilm

14 × 1 Sublingualfilm

28 × 1 Sublingualfilm

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Nur zur sublingualen Anwendung und/oder buccalen Anwendung.

Nicht schlucken oder kauen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25 °C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Indivior Europe Limited  
27 Windsor Place  
Dublin 2  
D02 DK44  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/06/359/007 (7 × 1 Sublingualfilm)  
EU/1/06/359/008 (14 × 1 Sublingualfilm)  
EU/1/06/359/009 (28 × 1 Sublingualfilm)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Suboxone 2 mg/0,5 mg Sublingualfilm

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**BEUTEL**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Suboxone 2 mg/0,5 mg Sublingualfilm  
buprenorphine/naloxone  
Buprenorphin/Naloxon

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Sublinguale Anwendung und/oder buccale Anwendung

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1 Sublingualfilm

**6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Suboxone 4 mg/1 mg Sublingualfilm  
Buprenorphin/Naloxon

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jeder Film enthält 4 mg Buprenorphin (als Hydrochlorid) und 1 mg Naloxon (als Hydrochlorid-Dihydrat).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Maltitol-Lösung und Gelborange S (E110).  
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT****Sublingualfilm**

7 × 1 Sublingualfilm

14 × 1 Sublingualfilm

28 × 1 Sublingualfilm

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Nur zur sublingualen Anwendung und/oder buccalen Anwendung.

Nicht schlucken oder kauen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25 °C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Indivior Europe Limited  
27 Windsor Place  
Dublin 2  
D02 DK44  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/06/359/010 (7 × 1 Sublingualfilm)  
EU/1/06/359/011 (14 × 1 Sublingualfilm)  
EU/1/06/359/012 (28 × 1 Sublingualfilm)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Suboxone 4 mg/1 mg Sublingualfilm

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**BEUTEL**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Suboxone 4 mg/1 mg Sublingualfilm  
buprenorphine/naloxone  
Buprenorphin/Naloxon

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Sublinguale Anwendung und/oder buccale Anwendung

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1 Sublingualfilm

**6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Suboxone 8 mg/2 mg Sublingualfilm  
Buprenorphin/Naloxon

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jeder Film enthält 8 mg Buprenorphin (als Hydrochlorid) und 2 mg Naloxon (als Hydrochlorid-Dihydrat).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Maltitol-Lösung und Gelborange S (E110).  
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Sublingualfilm

7 × 1 Sublingualfilm

14 × 1 Sublingualfilm

28 × 1 Sublingualfilm

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Nur zur sublingualen Anwendung und/oder buccalen Anwendung.

Nicht schlucken oder kauen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25 °C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Indivior Europe Limited  
27 Windsor Place  
Dublin 2  
D02 DK44  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/06/359/013 (7 x 1 Sublingualfilm)  
EU/1/06/359/014 (14 x 1 Sublingualfilm)  
EU/1/06/359/015 (28 x 1 Sublingualfilm)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Suboxone 8 mg/2 mg Sublingualfilm

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**BEUTEL**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Suboxone 8 mg/2 mg Sublingualfilm

buprenorphine/naloxone

Buprenorphin/Naloxon

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Sublinguale Anwendung und/oder buccale Anwendung

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1 Sublingualfilm

**6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Suboxone 12 mg/3 mg Sublingualfilm  
Buprenorphin/Naloxon

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jeder Film enthält 12 mg Buprenorphin (als Hydrochlorid) und 3 mg Naloxon (als Hydrochlorid-Dihydrat).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Maltitol-Lösung und Gelborange S (E110).  
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Sublingualfilm

7 × 1 Sublingualfilm

14 × 1 Sublingualfilm

28 × 1 Sublingualfilm

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Nur zur sublingualen Anwendung und/oder buccalen Anwendung.

Nicht schlucken oder kauen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25 °C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Indivior Europe Limited  
27 Windsor Place  
Dublin 2  
D02 DK44  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/06/359/016 (7 × 1 Sublingualfilm)  
EU/1/06/359/017 (14 × 1 Sublingualfilm)  
EU/1/06/359/018 (28 × 1 Sublingualfilm)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Suboxone 12 mg/3 mg Sublingualfilm

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**BEUTEL**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Suboxone 12 mg/3 mg Sublingualfilm  
buprenorphine/naloxone  
Buprenorphin/Naloxon

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Sublinguale Anwendung und/oder buccale Anwendung

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1 Sublingualfilm

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

**Suboxone 2 mg/0,5 mg Sublingualtabletten  
Suboxone 8 mg/2 mg Sublingualtabletten  
Suboxone 16 mg/4 mg Sublingualtabletten**

Buprenorphin/Naloxon

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Suboxone und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Suboxone beachten?
3. Wie ist Suboxone anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Suboxone aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### **1. Was ist Suboxone und wofür wird es angewendet?**

Suboxone wird angewendet zur Behandlung der Abhängigkeit von Opioiden (Narkotika), wie z. B. Heroin oder Morphin, bei Drogenabhängigen, die einer Suchtbehandlung zugestimmt haben. Suboxone wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen über 15 Jahren, die gleichzeitig medizinisch, sozial und psychotherapeutisch betreut werden.

### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Suboxone beachten?**

#### **Suboxone darf nicht angewendet werden:**

- wenn Sie allergisch gegen Buprenorphin, Naloxon oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie **schwerwiegende Atemprobleme** haben.
- wenn Sie **schwerwiegende Leberprobleme** haben.
- wenn Sie stark alkoholisiert sind oder alkoholbedingt an Zittern, starkem Schwitzen, Angst, Verwirrtheit oder Halluzinationen leiden.
- wenn Sie Naltrexon oder Nalmefen zur Behandlung von Alkohol- oder Opioid-Abhängigkeit einnehmen.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

#### **Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Suboxone anwenden, wenn Sie:**

- Asthma bronchiale oder sonstige Atemprobleme haben.
- Leberprobleme wie Hepatitis haben.
- niedrigen Blutdruck haben.
- vor Kurzem an einer Kopfverletzung oder Erkrankungen des Gehirns gelitten haben.
- an Erkrankungen der Harnwege (bei Männern insbesondere in Zusammenhang mit einer Prostatavergrößerung) leiden.

- eine Nierenerkrankung haben.
- Schilddrüsenprobleme haben.
- eine Erkrankung der Nebennierenrinde (z. B. Morbus Addison) haben.
- an Depressionen oder anderen Erkrankungen leiden, die mit Antidepressiva behandelt werden. Die Anwendung dieser Arzneimittel zusammen mit Suboxone kann zu einem Serotonin-Syndrom, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, führen (siehe „Anwendung von Suboxone zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

**Wichtig zu wissen:**

- Bei versehentlicher Einnahme oder Verdacht auf Einnahme ist umgehend ein Notdienst zu verständigen.
- **Zusätzliche Überwachung**  
Ihr Arzt wird Sie möglicherweise engmaschiger überwachen, wenn Sie älter als 65 Jahre sind.
- **Nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch und Missbrauch**  
Dieses Arzneimittel kann für Personen von Interesse sein, die mit verschreibungspflichtigen Arzneimitteln Missbrauch betreiben. Es sollte daher diebstahlsicher aufbewahrt werden (siehe Abschnitt 5). **Geben Sie dieses Arzneimittel nicht an Dritte weiter.** Es kann bei anderen Menschen zum Tode führen oder diesen anderweitig schaden.
- **Atemprobleme**  
Einige Menschen starben infolge Ateminsuffizienz (Atemstillstand), weil sie Buprenorphin missbräuchlich oder zusammen mit anderen, das zentrale Nervensystem dämpfenden Substanzen, wie z. B. Alkohol, Benzodiazepinen (Beruhigungsmitteln) oder anderen Opioiden, angewendet haben.  
  
Dieses Arzneimittel kann bei Kindern und nicht abhängigen Personen bei versehentlicher oder absichtlicher Einnahme zu einer schweren, möglicherweise tödlichen Atemdepression (Herabsetzung der Atmung) führen.
- **Schlafbezogene Atmungsstörungen**  
Suboxone kann schlafbezogene Atmungsstörungen wie Schlafapnoe (Atempausen während des Schlafs) und schlafbezogene Hypoxämie (niedriger Sauerstoffgehalt im Blut) verursachen. Die Anzeichen können Atempausen während des Schlafs, nächtliches Erwachen aufgrund von Atemnot, Schwierigkeiten beim Durchschlafen oder übermäßige Tagesmüdigkeit umfassen. Wenn Sie oder eine andere Person diese Symptome beobachten, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Ihr Arzt kann eine Dosisreduktion in Betracht ziehen.
- **Abhängigkeit**  
Dieses Arzneimittel kann zur Abhängigkeit führen.
- **Entzugssymptome**  
Dieses Arzneimittel kann Opioid-Entzugssymptome hervorrufen, wenn es zu früh nach der Einnahme von Opioiden angewendet wird. Sie sollten nach Anwendung eines kurzwirksamen Opoids (wie z. B. Morphin, Heroin) mindestens 6 Stunden, oder nach Anwendung eines langwirksamen Opoids, wie z. B. Methadon, mindestens 24 Stunden abwarten.  
  
Dieses Arzneimittel kann auch dann Entzugssymptome hervorrufen, wenn Sie es plötzlich absetzen. Siehe Abschnitt 3 „Absetzen der Behandlung“.
- **Leberschäden**  
Nach der Einnahme von Suboxone wurde über Fälle von Leberschäden berichtet, insbesondere in Zusammenhang mit einer missbräuchlichen Anwendung des Arzneimittels. Diese Schädigungen könnten auch auf Virusinfektionen (z. B. chronische Hepatitis C), Alkoholmissbrauch, Anorexie oder die Anwendung anderer Arzneimittel, welche die Leber

schädigen können, zurückzuführen sein (siehe Abschnitt 4). **Ihr Arzt kann regelmäßige Blutuntersuchungen durchführen, um den Zustand Ihrer Leber zu überwachen. Informieren Sie Ihren Arzt vor Behandlungsbeginn mit Suboxone, falls Sie Leberprobleme haben.**

- **Blutdruck**

Dieses Arzneimittels kann zu einem plötzlichen Blutdruckabfall führen, der Schwindel hervorruft, wenn Sie zu schnell aus dem Sitzen oder Liegen aufstehen.

- **Diagnose nicht assoziierter Erkrankungen**

Dieses Arzneimittel kann Schmerzsymptome verschleiern, die für die Diagnose bestimmter Erkrankungen von Bedeutung sein könnten. Sie müssen Ihren Arzt darüber informieren, dass Sie dieses Arzneimittel anwenden.

### Kinder und Jugendliche

Wenden Sie dieses Arzneimittel **nicht bei Kindern unter 15 Jahren an**. Wenn Sie zwischen 15 und 18 Jahre alt sind, wird Ihr Arzt Sie unter Umständen während der Behandlung strenger überwachen, weil für diese Altersgruppe keine Daten vorliegen.

### Anwendung von Suboxone zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Bestimmte Arzneimittel könnten die Nebenwirkungen von Suboxone verstärken und diese können schwerwiegend sein. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Suboxone zusammen mit anderen, insbesondere den folgenden Arzneimitteln anwenden:

- **Benzodiazepine** (die zur Behandlung von Angst oder Schlafstörungen angewendet werden) wie z. B. Diazepam, Temazepam, Alprazolam. Die gleichzeitige Anwendung von Suboxone mit Beruhigungsmitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln erhöht das Risiko von Benommenheit, Atemproblemen (Herabsetzung der Atmung), Koma und kann zum Tod führen. Deshalb sollte die gleichzeitige Anwendung nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn andere Behandlungsoptionen nicht möglich sind. Falls Ihr Arzt Ihnen Suboxone jedoch trotzdem zusammen mit anderen Beruhigungsmitteln verordnet, müssen Dosis und Dauer der Begleitbehandlung von Ihrem Arzt begrenzt werden. Bitte informieren Sie Ihren Arzt über alle Beruhigungsmittel, die Sie einnehmen, und halten Sie sich genau an die Dosisempfehlungen Ihres Arztes. Es könnte hilfreich sein, Freunde oder Verwandte über die oben genannten Anzeichen und Symptome zu informieren. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie solche Symptome bemerken.
- Gabapentin oder Pregabalin zur Behandlung von Epilepsie oder Schmerzen aufgrund von Nervenproblemen (neuropathische Schmerzen).
- **Andere Arzneimittel, die Sie möglicherweise schlaftrig machen** und die zur Behandlung von Krankheiten wie Angst, Schlaflosigkeit, Konvulsionen/Krampfanfällen, Schmerzen angewendet werden. Diese Arten von Arzneimitteln können Ihre Aufmerksamkeit herabsetzen und das Führen von Fahrzeugen sowie das Bedienen von Maschinen erschweren. Sie können auch zu einer Dämpfung des zentralen Nervensystems führen, was sehr schwerwiegend ist. Unten finden Sie eine Auflistung dieser Art von Arzneimitteln:
  - andere opioidhaltige Arzneimittel wie Methadon, bestimmte Schmerzmittel und Hustenblocker.
  - Antidepressiva (zur Behandlung von Depressionen), z. B. Isocarboxazid, Phenelzin, Selegilin, Tranylcypromin und Valproat, können die Wirkungen dieses Arzneimittels verstärken.
  - sedative H<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten (zur Behandlung allergischer Reaktionen), z. B. Diphenhydramin und Chlorphenamin.

- Barbiturate (die als Schlaf- oder Beruhigungsmittel eingesetzt werden), z. B. Phenobarbital, Secobarbital.
- Tranquillizer (die als Schlaf- oder Beruhigungsmittel eingesetzt werden), z. B. Chloralhydrat.
- **Antidepressiva** wie Moclobemid, Tranylcypromin, Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin, Duloxetin, Venlafaxin, Amitriptylin, Doxepin oder Trimipramin. Diese Arzneimittel können mit Suboxone in Wechselwirkung treten, und bei Ihnen können Symptome wie unwillkürliche, rhythmische Kontraktionen von Muskeln, einschließlich der Muskeln, die die Bewegung des Auges kontrollieren, Aufgeregtheit, Halluzinationen, Koma, übermäßiges Schwitzen, Zittern, übertriebene Reflexe, erhöhte Muskelanspannung und Körpertemperatur über 38 °C auftreten. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn derartige Symptome bei Ihnen auftreten..
- Clonidin (zur Behandlung von Bluthochdruck) kann die Wirkungen dieses Arzneimittels verstärken.
- Antiretrovirale Arzneimittel (zur Behandlung von HIV), z. B. Ritonavir, Nelfinavir und Indinavir, können die Wirkungen dieses Arzneimittels verstärken.
- bestimmte Antimykotika (zur Behandlung von Pilzinfektionen), z. B. Ketoconazol, Itraconazol und bestimmte Antibiotika, können die Wirkungen dieses Arzneimittels verstärken.
- Bestimmte Arzneimittel können die Wirkungen von Suboxone abschwächen. Dies betrifft u. a. Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie (z. B. Carbamazepin oder Phenytoin) sowie Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose (Rifampicin).
- Naltrexon und Nalmefen (Arzneimittel zur Behandlung von Suchterkrankungen) können die therapeutische Wirkung von Suboxone blockieren. Sie dürfen nicht gleichzeitig mit Suboxone eingenommen werden, um ein plötzliches Auftreten lang anhaltender und starker Entzugserscheinungen zu vermeiden.

#### **Anwendung von Suboxone zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol**

**Verzichten Sie** während der Behandlung mit diesem Arzneimittel **auf Alkohol**. Die Anwendung von Suboxone mit Alkohol kann die Benommenheit verstärken und das Risiko einer Ateminsuffizienz erhöhen. Nehmen Sie erst dann Speisen oder Getränke zu sich, wenn sich die Tablette vollständig aufgelöst hat.

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Die Risiken der Anwendung von Suboxone bei Schwangeren sind nicht bekannt. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Ihre Behandlung mit einem anderen Arzneimittel fortgeführt werden sollte.

Die Anwendung von Arzneimitteln wie Suboxone während der Schwangerschaft, insbesondere gegen Ende der Schwangerschaft, kann zu Entzugssymptomen und Atemproblemen bei Ihrem neugeborenen Baby führen. Dies ist auch noch einige Tage nach der Geburt möglich.

Stillen Sie nicht während der Behandlung mit diesem Arzneimittel, da Buprenorphin in die Muttermilch übergeht.

#### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Führen Sie **kein** Fahrzeug, fahren Sie nicht Rad, bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen und üben Sie keine gefährlichen Tätigkeiten aus, **bis Sie wissen, wie dieses Arzneimittel bei Ihnen wirkt**. Suboxone kann Benommenheit und Schwindelgefühl auslösen oder Ihre Fähigkeit zu Denken beeinträchtigen. Dies kann in den ersten Wochen der Behandlung häufiger vorkommen, wenn Ihre Dosis geändert wird, aber es kann auch vorkommen, wenn Sie gleichzeitig mit der Einnahme von Suboxone Alkohol trinken oder andere Beruhigungsmittel einnehmen.

### **Suboxone enthält Lactose und Natrium.**

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Bitte wenden Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt an, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **3. Wie ist Suboxone anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Ihre Behandlung wird von Ärzten verordnet und überwacht, die Erfahrung in der Behandlung von Drogenabhängigkeit besitzen.

Ihr Arzt bestimmt die für Sie am besten geeignete Dosis. Während Ihrer Behandlung wird der Arzt in Abhängigkeit von Ihrem Ansprechen die Dosierung möglicherweise anpassen.

#### **Einleitung der Behandlung**

Die empfohlene Anfangsdosis für Erwachsene und Jugendliche über 15 Jahren beträgt normalerweise zwei Suboxone 2 mg/0,5 mg Sublingualtabletten.

In Abhängigkeit von Ihrem Bedarf kann diese Dosis am ersten Tag bis zu zweimal wiederholt werden.

Sie sollten sich der eindeutigen Anzeichen eines Entzugs bewusst sein, bevor Sie Ihre erste Suboxone-Dosis anwenden. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wann Sie Ihre erste Dosis anwenden sollen.

- Beginn einer Behandlung mit Suboxone bei bestehender **Heroinabhängigkeit**

Wenn Sie heroinabhängig oder von einem kurzwirksamen Opioid abhängig sind, sollten Sie Ihre erste Dosis Suboxone beim Auftreten von Entzugserscheinungen, **frühestens jedoch 6 Stunden nach dem letzten Opioidgebrauch**, anwenden.

- Beginn einer Behandlung mit Suboxone bei bestehender **Methadonabhängigkeit**

Wenn Sie Methadon oder ein langwirksames Opioid angewendet haben, sollte die Methadon-Tagesdosis idealerweise auf 30 mg/Tag herabgesetzt werden, ehe mit einer Suboxone Therapie begonnen wird. Die erste Dosis Suboxone sollte beim Auftreten von Entzugserscheinungen, **frühestens jedoch 24 Stunden nachdem Sie zuletzt Methadon eingenommen haben**, angewendet werden.

#### **Einnahme von Suboxone**

- Nehmen Sie die Dosis einmal täglich ein, indem Sie die Tabletten unter die Zunge legen.
- Belassen Sie die Tabletten unter der Zunge, bis sie sich **vollständig aufgelöst** haben. Dies kann 5-10 Minuten dauern.
- Die Tabletten nicht zerkaufen oder schlucken, da das Arzneimittel sonst nicht wirkt und Entzugssymptome bei Ihnen auftreten können.

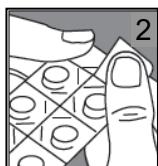
Nehmen Sie keine Nahrung oder Getränke zu sich, bis sich die Tabletten vollständig aufgelöst haben.

## **Entnahme der Tablette aus der Blisterpackung**

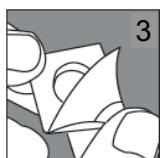
1 – Drücken Sie die Tablette nicht durch die Folie heraus.



2 – Trennen Sie nur ein Segment der Blisterpackung ab, indem sie es entlang der perforierten Linie abreißen.



3 – Ziehen Sie die Folie von der Kante, an der die Versiegelung angehoben wird, auf der Rückseite zurück, um die Tablette zu entnehmen.



Wenn die Blisterpackung beschädigt ist, entsorgen Sie die Tablette.

### **Dosisanpassung und Erhaltungstherapie:**

Nach Therapiebeginn kann Ihr Arzt Ihre Suboxone Dosis entsprechend Ihrem Bedarf erhöhen. Wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Suboxone zu stark oder zu schwach ist, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker. **Die maximale Tagesdosis beträgt 24 mg Buprenorphin.**

Nachdem Sie eine Zeit lang erfolgreich behandelt wurden, werden Sie mit Ihrem Arzt möglicherweise vereinbaren, die Dosis schrittweise auf eine niedrigere Erhaltungsdosis herabzusetzen.

### **Wenn Sie die Behandlung abbrechen**

Je nach Ihrem Zustand kann die Suboxone Dosis unter sorgfältiger ärztlicher Aufsicht weiter verringert werden, bis es schließlich abgesetzt werden kann.

Ohne vorherige Zustimmung Ihres behandelnden Arztes dürfen Sie die Behandlung auf keine Weise ändern oder abbrechen.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Suboxone angewendet haben, als Sie sollten**

Wenn Sie oder eine andere Person eine zu hohe Dosis dieses Arzneimittels angewendet haben, müssen Sie sich zur Behandlung sofort in eine Notaufnahme oder in ein Krankenhaus begeben, da eine **Überdosierung** von Suboxone schwerwiegende und lebensbedrohliche Atemprobleme verursachen kann.

Symptome einer Überdosierung können z. B. sein: Gefühl von Schläfrigkeit und Koordinationsprobleme mit verlangsamten Reflexen, verschwommenes Sehen und/oder undeutliche Sprache. Sie können möglicherweise nicht klar denken und Ihre Atmung kann deutlich langsamer sein, als das sonst bei Ihnen der Fall ist.

### **Wenn Sie die Anwendung von Suboxone vergessen haben**

Informieren Sie baldmöglichst Ihren Arzt, wenn Sie eine Anwendung vergessen haben.

### **Wenn Sie die Anwendung von Suboxone abbrechen**

Ohne vorherige Zustimmung Ihres behandelnden Arztes dürfen Sie die Behandlung auf keine Weise ändern oder beenden. **Ein plötzlicher Abbruch der Behandlung kann zu Entzugssymptomen führen.**

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder lassen Sie sich sofort medizinisch versorgen**, wenn folgende Nebenwirkungen bei Ihnen auftreten:

- Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge oder Rachen, wodurch Schluck- oder Atembeschwerden auftreten können, schwerer Hautausschlag/Nesselsucht. Dies könnten Anzeichen einer lebensbedrohlichen allergischen Reaktion sein.
- Gefühl von Schläfrigkeit und Koordinationsstörungen, verschwommenes Sehen, undeutliche Sprache, beeinträchtigtes oder unklares Denken oder Ihre Atmung ist deutlich langsamer, als das sonst bei Ihnen der Fall ist.

**Außerdem sollten Sie umgehend Ihren Arzt informieren**, wenn folgende Nebenwirkungen bei Ihnen auftreten:

- starke Müdigkeit, Juckreiz mit Gelbfärbung der Haut oder der Augen. Dies könnten Symptome einer Leberschädigung sein.
- wenn Sie Dinge sehen oder hören, die in Wirklichkeit nicht da sind (Halluzinationen).

### **Unter Suboxone gemeldete Nebenwirkungen**

<i>Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):</i>
Insomnie (Schlaflosigkeit), Verstopfung, Übelkeit, übermäßiges Schwitzen, Kopfschmerz, Arzneimittelentzugssyndrom
<i>Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):</i>
Gewichtsabnahme, Anschwellen von Händen und Füßen, Schläfrigkeit, Angst, Nervosität, Kribbeln, Depressionen, verminderde Libido, erhöhte Muskelspannung, anomales Denken, vermehrte Tränenflüssigkeit (tränenende Augen) oder andere Tränenflusstörungen, verschwommenes Sehen, Hitzegefühl, erhöhter Blutdruck, Migräne, laufende Nase, Halsschmerzen und Schmerzen beim Schlucken, verstärkter Husten, Magenverstimmung oder andere Magenprobleme, Durchfall, Leberfunktionsstörung, Blähungen, Erbrechen, Hautausschlag, Juckreiz, Nesselsucht, Schmerzen, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen,

<p>Krämpfe in den Beinen (Muskelkrämpfe), Schwierigkeiten, eine Erektion zu bekommen oder zu halten, Anomalie des Urins, Bauchschmerzen, Rückenschmerzen, Schwäche, Infektion, Schüttelfrost, Schmerzen im Brustkorb, Fieber, grippeähnliche Symptome, allgemeines Unwohlsein, versehentliche Verletzungen aufgrund verringelter Aufmerksamkeit oder Koordination, Ohnmacht, Schwindelgefühl.</p>
<i>Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):</i>
<p>Schwellung der Drüsen (Lymphknoten), Erregtheit, Zittern, abnorme Träume, übermäßige Muskelaktivität, Depersonalisation (Entfremdungsgefühl), Arzneimittelabhängigkeit, Amnesie (Gedächtnisstörungen), Interessenverlust, übertriebenes Gefühl des Wohlbefindens, Krampfanfälle (Konvulsionen), Sprachstörungen, kleine Pupillen, Probleme beim Wasserlassen, Augenentzündungen oder -infektionen, beschleunigter oder verlangsamter Herzschlag, niedriger Blutdruck, Herzklopfen, Herzinfarkt, Engegefühl im Brustkorb, Kurzatmigkeit, Asthma, Gähnen, Schmerzen und wunde Stellen im Mund, Zungenverfärbung, Akne, Hautknoten, Haarausfall, trockene oder schuppige Haut, Gelenkentzündungen, Harnwegsinfektion, abnorme Blutbefunde, Blut im Urin, anomale Ejakulation, Menstruations- oder Vaginalprobleme, Nierensteine, Eiweiß im Urin, Schmerzen oder Probleme beim Wasserlassen, Wärme- oder Kälteempfindlichkeit, Hitzschlag, Appetitlosigkeit, Feindseligkeit.</p>
<i>Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):</i>
<p>Plötzlich auftretendes Entzugssyndrom in Folge einer zu frühen Anwendung von Suboxone nach dem Gebrauch illegaler Opioide, Arzneimittelentzugssyndrom bei Neugeborenen, verlangsamtes oder erschwertes Atmen, Karies, Leberschädigung mit oder ohne Gelbsucht, Halluzinationen, Schwellung von Gesicht und Rachen oder lebensbedrohliche allergische Reaktionen, Blutdruckabfall beim Aufstehen aus dem Sitzen oder Liegen.</p>

Bei einer missbräuchlichen Anwendung dieses Arzneimittels mittels Injektion kann es zu Entzugssymptomen, Infektionen, anderen Hautreaktionen und potentiell schweren Leberproblemen kommen (siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

### Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist Suboxone aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder und andere Personen in Ihrem Haushalt unzugänglich auf. Es kann bei Menschen, die dieses Arzneimittel versehentlich oder absichtlich einnehmen, obwohl es ihnen nicht verschrieben wurde, schwerwiegende gesundheitliche Probleme verursachen und tödlich sein.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Suboxone kann jedoch für Personen von Interesse sein, die mit verschreibungspflichtigen Arzneimitteln Missbrauch betreiben. Es sollte daher diebstahlsicher aufbewahrt werden.

Bewahren Sie die Blisterpackung an einem sicheren Ort auf.  
Öffnen Sie die Blisterpackung nie im Voraus.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel nie vor Kindern ein.

Wenden Sie sich bei versehentlicher Einnahme oder bei einem Verdacht auf Einnahme sofort an einen Notdienst.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Suboxone enthält**

- Die Wirkstoffe sind Buprenorphin und Naloxon.  
Jede 2 mg/0,5 mg Sublingualtablette enthält 2 mg Buprenorphin (als Hydrochlorid) und 0,5 mg Naloxon (als Hydrochlorid-Dihydrat).  
Jede 8 mg/2 mg Sublingualtablette enthält 8 mg Buprenorphin (als Hydrochlorid) und 2 mg Naloxon (als Hydrochlorid-Dihydrat).  
Jede 16 mg/4 mg Sublingualtablette enthält 16 mg Buprenorphin (als Hydrochlorid) und 4 mg Naloxon (als Hydrochlorid-Dihydrat).
  
- Die sonstigen Bestandteile sind Lactose-Monohydrat, Mannitol, Maisstärke, Povidon K30, wasserfreie Citronensäure, Natriumcitrat, Magnesiumstearat, Acesulfam-Kalium und natürliches Zitronen- und Limettendaroma.

### **Wie Suboxone aussieht und Inhalt der Packung**

Suboxone 2 mg/0,5 mg Sublingualtabletten sind weiße, sechseckige, bikonvexe Tabletten mit einem Durchmesser von 6,5 mm mit der Prägung „N2“ auf einer Seite.

Suboxone 8 mg/2 mg Sublingualtabletten sind weiße, sechseckige, bikonvexe Tabletten mit einem Durchmesser von 11 mm mit der Prägung „N8“ auf einer Seite.

Suboxone 16 mg/4 mg Sublingualtabletten sind weiße, runde, bikonvexe Tabletten mit einem Durchmesser von 10,5 mm mit der Prägung „N16“ auf einer Seite.

Packungen zu 7 und 28 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

Indivior Europe Limited  
27 Windsor Place  
Dublin 2  
D02 DK44  
Irland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### **België/Belgique/Belgien**

Indivior Europe Limited  
Tél/Tel: 0800 780 41  
e-mail: [PatientSafetyRow@indivior.com](mailto:PatientSafetyRow@indivior.com)

#### **България**

Indivior Europe Limited  
Тел.: 00800 110 4104  
e-mail: [PatientSafetyRow@indivior.com](mailto:PatientSafetyRow@indivior.com)

#### **Česká republika**

Indivior Europe Limited  
Tel: 800 143 737

#### **Lietuva**

Indivior Europe Limited  
Tel: 88003079  
e-mail: [PatientSafetyRow@indivior.com](mailto:PatientSafetyRow@indivior.com)

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Indivior Europe Limited  
Tél/Tel: 800 245 43  
e-mail: [PatientSafetyRow@indivior.com](mailto:PatientSafetyRow@indivior.com)

#### **Magyarország**

Indivior Europe Limited  
Tel.: 6800 19301

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Danmark**

Indivior Europe Limited

Tlf.: 80826653

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Deutschland**

Indivior Europe Limited

Tel: 0 800 181 3799

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Eesti**

Indivior Europe Limited

Tel: 8000041004

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Ελλάδα**

Indivior Europe Limited

Tηλ: 800 206 281 901

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**España**

Indivior Europe Limited

Tel: 900 978 095

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**France**

Indivior Europe Limited

Tél: 0800 909 972

e-mail: [PatientSafetyFrance@indivior.com](mailto:PatientSafetyFrance@indivior.com)

**Hrvatska**

Indivior Europe Limited

Tel: 0800 222 899

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Ireland**

Indivior Europe Limited

Tel: 1800554156

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Ísland**

Indivior Europe Limited

Sími: 8009875

Netfang: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Italia**

Indivior Europe Limited

Tel: 800 789 822

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Κύπρος**

Indivior Europe Limited

Tηλ: 80091515

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Malta**

Indivior Europe Limited

Tel: 80062185

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Nederland**

Indivior Europe Limited

Tel: 0800 022 87 83

e-mail: [PatientSafetyRow@indivior.com](mailto:PatientSafetyRow@indivior.com)

**Norge**

Indivior Europe Limited

Tlf: 80016773

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Österreich**

Indivior Europe Limited

Tel: 800 296551

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Polska**

Indivior Europe Limited

Tel.: 0800 4111237

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Portugal**

Indivior Europe Limited

Tel: 800 841 042

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**România**

Indivior Europe Limited

Tel: 800 477 029

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Slovenija**

Indivior Europe Limited

Tel: 080080715

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Slovenská republika**

Indivior Europe Limited

Tel: 800110286

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Suomi/Finland**

Indivior Europe Limited

Puh/Tel: 0800417489

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Sverige**

Indivior Europe Limited

Tel: 020791680

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Latvija**

Indivior Europe Limited

Tel: 800 05612

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

**Suboxone 2 mg/0,5 mg Sublingualfilm  
Suboxone 4 mg/1 mg Sublingualfilm  
Suboxone 8 mg/2 mg Sublingualfilm  
Suboxone 12 mg/3 mg Sublingualfilm**

**Buprenorphin/Naloxon  
(buprenorphine/naloxone)**

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Suboxone und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Suboxone beachten?
3. Wie ist Suboxone anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Suboxone aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### **1. Was ist Suboxone und wofür wird es angewendet?**

Suboxone wird angewendet zur Behandlung der **Abhängigkeit von Opioiden (Narkotika), wie z. B. Heroin oder Morphin, bei Patienten, die einer Suchtbehandlung zugestimmt haben.**

Suboxone wird angewendet bei **Erwachsenen und Jugendlichen über 15 Jahren**, die gleichzeitig medizinisch, sozial und psychotherapeutisch betreut werden.

### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Suboxone beachten?**

#### **Suboxone darf nicht angewendet werden:**

- wenn Sie **allergisch** gegen **Buprenorphin, Naloxon** oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie **schwerwiegende Atemprobleme** haben.
- wenn Sie **schwerwiegende Leberprobleme** haben.
- wenn Sie **stark alkoholisiert sind** oder alkoholbedingt an Zittern, starkem Schwitzen, Angst, Verwirrtheit oder Halluzinationen leiden.
- wenn Sie **Naltrexon** oder **Nalmefen** zur Behandlung von Alkohol- oder Opioid-Abhängigkeit **einnehmen**.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

#### **Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Suboxone anwenden, wenn Sie:**

- Asthma bronchiale oder sonstige Atemprobleme haben.
- Leberprobleme wie Hepatitis haben.
- niedrigen Blutdruck haben.

- vor Kurzem an einer Kopfverletzung oder Erkrankungen des Gehirns gelitten haben.
- an Erkrankungen der Harnwege (bei Männern insbesondere in Zusammenhang mit einer Prostatavergrößerung) leiden.
- eine Nierenerkrankung haben.
- Schilddrüsenprobleme haben.
- eine Erkrankung der Nebennierenrinde (z. B. Morbus Addison) haben.
- an Depressionen oder anderen Erkrankungen leiden, die mit Antidepressiva behandelt werden. Die Anwendung dieser Arzneimittel zusammen mit Suboxone kann zu einem Serotonin-Syndrom, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, führen (siehe „Anwendung von Suboxone zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

**Wichtig zu wissen:**

- Bei versehentlicher Einnahme oder Verdacht auf Einnahme ist umgehend ein Notdienst zu verständigen.
- **Zusätzliche Überwachung**  
Ihr Arzt wird Sie möglicherweise engmaschiger überwachen, wenn Sie älter als 65 Jahre sind.
- **Nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch und Missbrauch**  
Dieses Arzneimittel kann für Personen von Interesse sein, die mit verschreibungspflichtigen Arzneimitteln Missbrauch betreiben. Es sollte daher diebstahlsicher aufbewahrt werden (siehe Abschnitt 5). **Geben Sie dieses Arzneimittel nicht an Dritte weiter. Es kann bei anderen Menschen zum Tode führen oder diesen anderweitig schaden.**
- **Atemprobleme**  
Einige Menschen starben infolge Ateminsuffizienz (Atemstillstand), weil sie Buprenorphin missbräuchlich oder zusammen mit anderen, das zentrale Nervensystem dämpfenden Substanzen, wie z. B. Alkohol, Benzodiazepinen (Beruhigungsmitteln) oder anderen Opioiden, angewendet haben.  
  
Dieses Arzneimittel kann bei Kindern und nicht abhängigen Personen bei versehentlicher oder absichtlicher Einnahme zu einer schweren, möglicherweise tödlichen Atemdepression (Herabsetzung der Atmung) führen.
- **Schlafbezogene Atmungsstörungen**  
Suboxone kann schlafbezogene Atmungsstörungen wie Schlafapnoe (Atempausen während des Schlafs) und schlafbezogene Hypoxämie (niedriger Sauerstoffgehalt im Blut) verursachen. Die Anzeichen können Atempausen während des Schlafs, nächtliches Erwachen aufgrund von Atemnot, Schwierigkeiten beim Durchschlafen oder übermäßige Tagesmüdigkeit umfassen. Wenn Sie oder eine andere Person diese Symptome beobachten, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Ihr Arzt kann eine Dosisreduktion in Betracht ziehen.
- **Abhängigkeit**  
Dieses Arzneimittel kann zur Abhängigkeit führen.
- **Entzugssymptome**  
Dieses Arzneimittel kann Opioid-Entzugssymptome hervorrufen, wenn es zu früh nach der Einnahme von Opioiden angewendet wird. Sie sollten nach Anwendung eines kurzwirksamen Opioids (wie z. B. Morphin, Heroin) mindestens 6 Stunden, oder nach Anwendung eines langwirksamen Opioids, wie z. B. Methadon, mindestens 24 Stunden abwarten.  
  
Dieses Arzneimittel kann auch dann Entzugssymptome hervorrufen, wenn Sie es plötzlich absetzen. Siehe Abschnitt 3 „Absetzen der Behandlung“.
- **Leberschäden**  
Nach der Einnahme von Suboxone wurde über Fälle von Leberschäden berichtet, insbesondere in Zusammenhang mit einer missbräuchlichen Anwendung des Arzneimittels. Diese

Schädigungen könnten auch auf Virusinfektionen (z. B. chronische Hepatitis C), Alkoholmissbrauch, Anorexie oder die Anwendung anderer Arzneimittel, welche die Leber schädigen können, zurückzuführen sein (siehe Abschnitt 4). **Ihr Arzt kann regelmäßige Blutuntersuchungen durchführen, um den Zustand Ihrer Leber zu überwachen.** Informieren Sie Ihren Arzt vor Behandlungsbeginn mit Suboxone, falls Sie Leberprobleme haben.

- **Blutdruck**

Dieses Arzneimittels kann zu einem plötzlichen Blutdruckabfall führen, der Schwindel hervorruft, wenn Sie zu schnell aus dem Sitzen oder Liegen aufstehen.

- **Diagnose nicht assoziierter Erkrankungen**

Dieses Arzneimittel kann Schmerzsymptome verschleiern, die für die Diagnose bestimmter Erkrankungen von Bedeutung sein könnten. Sie müssen Ihren Arzt darüber informieren, dass Sie dieses Arzneimittel anwenden.

### Kinder und Jugendliche

Wenden Sie dieses Arzneimittel **nicht bei Kindern unter 15 Jahren an**. Wenn Sie zwischen 15 und 18 Jahre alt sind, wird Ihr Arzt Sie unter Umständen während der Behandlung strenger überwachen, weil für diese Altersgruppe keine Daten vorliegen.

### Anwendung von Suboxone zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Bestimmte Arzneimittel könnten die Nebenwirkungen von Suboxone verstärken und diese können schwerwiegend sein. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Suboxone zusammen mit anderen, insbesondere den folgenden Arzneimitteln anwenden:

- **Benzodiazepine** (die zur Behandlung von Angst oder Schlafstörungen angewendet werden) wie z. B. Diazepam, Temazepam, Alprazolam. Die gleichzeitige Anwendung von Suboxone mit Beruhigungsmitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln erhöht das Risiko von Benommenheit, Atemproblemen (Herabsetzung der Atmung), Koma und kann zum Tod führen. Deshalb sollte die gleichzeitige Anwendung nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn andere Behandlungsoptionen nicht möglich sind.  
Falls Ihr Arzt Ihnen Suboxone jedoch trotzdem zusammen mit anderen Beruhigungsmitteln verordnet, müssen Dosis und Dauer der Begleitbehandlung von Ihrem Arzt begrenzt werden. Bitte informieren Sie Ihren Arzt über alle Beruhigungsmittel, die Sie einnehmen, und halten Sie sich genau an die Dosisempfehlungen Ihres Arztes. Es könnte hilfreich sein, Freunde oder Verwandte über die oben genannten Anzeichen und Symptome zu informieren. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie solche Symptome bemerken.
- Gabapentin oder Pregabalin zur Behandlung von Epilepsie oder Schmerzen aufgrund von Nervenproblemen (neuropathische Schmerzen).

**Andere Arzneimittel, die Sie möglicherweise schlaftrig machen** und die zur Behandlung von Krankheiten wie Angst, Schlaflosigkeit, Konvulsionen/Krampfanfällen, Schmerzen angewendet werden. Diese Arten von Arzneimitteln können Ihre Aufmerksamkeit herabsetzen und das Führen von Fahrzeugen sowie das Bedienen von Maschinen erschweren. Sie können auch zu einer Dämpfung des zentralen Nervensystems führen, was sehr schwerwiegend ist. Unten finden Sie eine Auflistung dieser Art von Arzneimitteln:

- andere opioidhaltige Arzneimittel wie Methadon, bestimmte Schmerzmittel und Hustenblocker.

- Antidepressiva (zur Behandlung von Depressionen), z. B. Isocarboxazid, Phenelzin, Selegilin, Tranylcypromin und Valproat, können die Wirkungen dieses Arzneimittels verstärken.
- sedative H<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten (zur Behandlung allergischer Reaktionen), z. B. Diphenhydramin und Chlorphenamin.
- Barbiturate (die als Schlaf- oder Beruhigungsmittel eingesetzt werden), z. B. Phenobarbital, Secobarbital.
- Tranquilizer (die als Schlaf- oder Beruhigungsmittel eingesetzt werden), z. B. Chloralhydrat.
- **Antidepressiva** wie Moclobemid, Tranylcypromin, Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin, Duloxetin, Venlafaxin, Amitriptylin, Doxepin oder Trimipramin. Diese Arzneimittel können mit Suboxone in Wechselwirkung treten, und bei Ihnen können Symptome wie unwillkürliche, rhythmische Kontraktionen von Muskeln, einschließlich der Muskeln, die die Bewegung des Auges kontrollieren, Aufgeregtheit, Halluzinationen, Koma, übermäßiges Schwitzen, Zittern, übertriebene Reflexe, erhöhte Muskelanspannung und Körpertemperatur über 38 °C auftreten. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn derartige Symptome bei Ihnen auftreten. .
- Clonidin (zur Behandlung von Bluthochdruck) kann die Wirkungen dieses Arzneimittels verstärken.
- Antiretrovirale Arzneimittel (zur Behandlung von HIV), z. B. Ritonavir, Nelfinavir und Indinavir, können die Wirkungen dieses Arzneimittels verstärken.
- Bestimmte Antimykotika (zur Behandlung von Pilzinfektionen), z. B. Ketoconazol, Itraconazol und bestimmte Antibiotika, können die Wirkungen dieses Arzneimittels verstärken.
- Bestimmte Arzneimittel können die Wirkungen von Suboxone abschwächen. Dies betrifft u. a. Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie (z. B. Carbamazepin oder Phenytoin) sowie Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose (Rifampicin).
- Naltrexon und Nalmefen (Arzneimittel zur Behandlung von Suchterkrankungen) können die therapeutische Wirkung von Suboxone blockieren. Sie dürfen nicht gleichzeitig mit Suboxone eingenommen werden, um ein plötzliches Auftreten lang anhaltender und starker Entzugserscheinungen zu vermeiden.

#### **Anwendung von Suboxone zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol**

**Verzichten Sie** während der Behandlung mit diesem Arzneimittel **auf Alkohol**. Die Anwendung von Suboxone mit Alkohol kann die Benommenheit verstärken und das Risiko einer Ateminsuffizienz erhöhen. Nehmen Sie erst dann Speisen oder Getränke zu sich, wenn sich der Sublingualfilm vollständig aufgelöst hat.

#### **Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Die Risiken der Anwendung von Suboxone bei Schwangeren sind nicht bekannt. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Ihre Behandlung mit einem anderen Arzneimittel fortgeführt werden sollte.

Die Anwendung von Arzneimitteln wie Suboxone während der Schwangerschaft, insbesondere gegen Ende der Schwangerschaft, kann zu Entzugssymptomen und Atemproblemen bei Ihrem neugeborenen Baby führen. Dies ist auch noch einige Tage nach der Geburt möglich.

Stillen Sie nicht während der Behandlung mit diesem Arzneimittel, da Buprenorphin in die Muttermilch übergeht.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

#### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Führen Sie **kein** Fahrzeug, fahren Sie nicht Rad, bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen und üben Sie keine gefährlichen Tätigkeiten aus, **bis Sie wissen, wie dieses Arzneimittel bei Ihnen wirkt**. Suboxone kann Benommenheit und Schwindelgefühl auslösen oder Ihre Fähigkeit zu Denken

beeinträchtigen. Dies kann in den ersten Wochen der Behandlung häufiger vorkommen, wenn Ihre Dosis geändert wird, aber es kann auch vorkommen, wenn Sie gleichzeitig mit der Einnahme von Suboxone Alkohol trinken oder andere Beruhigungsmittel einnehmen.

### **Suboxone enthält Maltitol, Gelborange S (E110) und Natrium.**

Suboxone enthält Maltitol-Lösung. Bitte wenden Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt an, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

Suboxone enthält Gelborange S (E110), das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Film, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **3. Wie ist Suboxone anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Ihre Behandlung wird von Ärzten verordnet und überwacht, die Erfahrung in der Behandlung von Drogenabhängigkeit besitzen.

Ihr Arzt bestimmt die für Sie am besten geeignete Dosis. Während Ihrer Behandlung wird der Arzt in Abhängigkeit von Ihrem Ansprechen die Dosierung möglicherweise anpassen.

#### **Einleitung der Behandlung**

Die empfohlene Anfangsdosis für Erwachsene und Jugendliche über 15 Jahren beträgt normalerweise zwei Suboxone 2 mg/0,5 mg Sublingualfilme oder einen Suboxone 4 mg/1 mg Sublingualfilm.

In Abhängigkeit von Ihrem Bedarf kann diese Dosis am ersten Tag bis zu zweimal wiederholt werden.

Sie sollten sich der eindeutigen Anzeichen eines Entzugs bewusst sein, bevor Sie Ihre erste Suboxone-Dosis anwenden. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wann Sie Ihre erste Dosis anwenden sollen.

- Beginn einer Behandlung mit Suboxone bei bestehender **Heroinabhängigkeit**

Wenn Sie heroinabhängig oder von einem kurzwirksamen Opioid abhängig sind, sollten Sie Ihre erste Dosis Suboxone beim Auftreten von Entzugserscheinungen, **frühestens jedoch 6 Stunden nach dem letzten Opioidgebrauch**, anwenden.

- Beginn einer Behandlung mit Suboxone bei bestehender **Methadonabhängigkeit**

Wenn Sie Methadon oder ein langwirksames Opioid angewendet haben, sollte die Methadon-Tagesdosis idealerweise auf 30 mg/Tag herabgesetzt werden, ehe mit einer Suboxone Therapie begonnen wird. Die erste Dosis Suboxone sollte beim Auftreten von Entzugserscheinungen, **frühestens jedoch 24 Stunden nachdem Sie zuletzt Methadon eingenommen haben**, angewendet werden.

**Dosisanpassung und Erhaltungstherapie:** Nach Therapiebeginn kann Ihr Arzt Ihre Suboxone Dosis entsprechend Ihrem Bedarf erhöhen. Wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Suboxone zu stark oder zu schwach ist, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker. **Die maximale Tagesdosis beträgt 24 mg Buprenorphin.**

Nachdem Sie eine Zeit lang erfolgreich behandelt wurden, werden Sie mit Ihrem Arzt möglicherweise vereinbaren, die Dosis schrittweise auf eine niedrigere Erhaltungsdosis herabzusetzen.

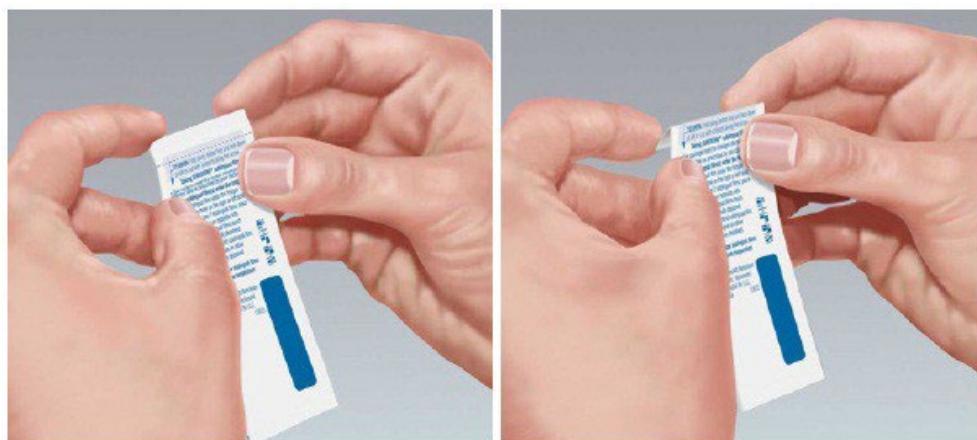
## Anwendung von Suboxone

- Wenden Sie die Dosis einmal täglich zu ungefähr der gleichen Uhrzeit an.
- Es ist ratsam, Ihren Mund zu befeuchten, bevor Sie den Film anwenden.
- Legen Sie den Sublingualfilm unter die Zunge (sublinguale Anwendung) oder an die Innenseite der Wange (buccale Anwendung), wie Ihr Arzt es Ihnen geraten hat. Achten Sie darauf, dass sich die Filme nicht überlappen.
- Lassen Sie den Film so lange unter der Zunge oder an der Innenseite der Wange, bis er sich **vollständig aufgelöst** hat.
- Den Film **nicht kauen oder schlucken**, da das Arzneimittel dann nicht wirkt und Entzugssymptome bei Ihnen auftreten können.
- Nehmen Sie erst dann Speisen oder Getränke zu sich, wenn sich der Film vollständig aufgelöst hat.
- Der Film darf nicht zerteilt oder in kleinere Dosen unterteilt werden.

## Entnahme des Films aus dem Beutel

Jeder Suboxone Sublingualfilm ist in einem versiegelten, kindergesicherten Beutel verpackt. Öffnen Sie den Beutel erst, wenn Sie für die Anwendung des Sublingualfilms bereit sind.

Suchen Sie, um den Beutel zu öffnen, die gestrichelte Linie am oberen Beutelrand und falten Sie dann den Rand des Beutels entlang dieser gestrichelten Linie (siehe Abbildung 1).



**Abbildung 1**

- Durch das Falten des Beutels entlang der gestrichelten Linie, wird ein Schlitz durch den gefalteten Beutelrand sichtbar, der sich in Pfeilrichtung aufreißen lässt.
- Ansonsten können Sie den Beutel auch in Pfeilrichtung mit einer Schere aufschneiden (siehe Abbildung 2).



**Abbildung 2**

Wenn der Beutel beschädigt ist, entsorgen Sie den Film.

**Wie man einen Film unter die Zungen legt (sublinguale Anwendung):**

Trinken Sie zuerst etwas Wasser, um Ihren Mund anzufeuchten. So löst sich der Film leichter auf. Dann nehmen Sie einen Film an den Außenkanten zwischen zwei Finger und legen den Film unter die Zunge, entweder links oder rechts nahe der Basis (siehe Abbildung 3).

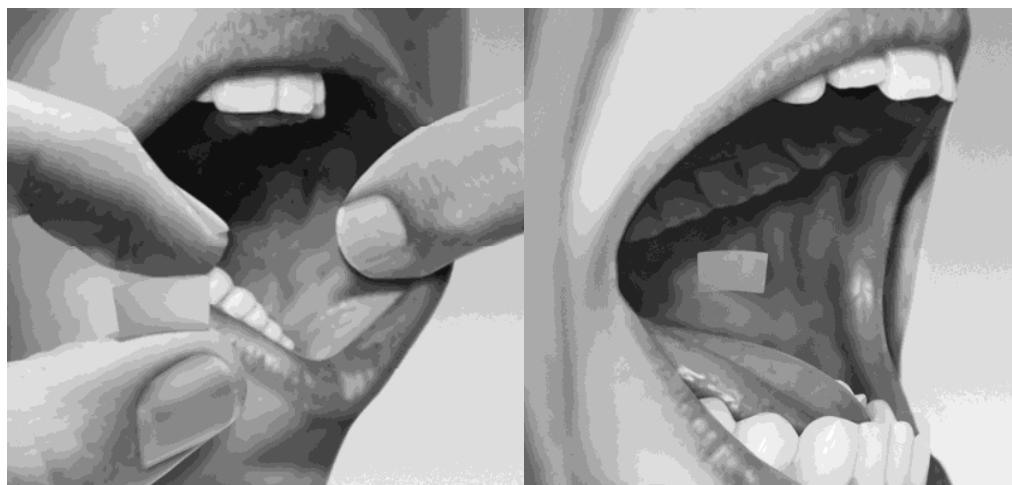


**Abbildung 3**

Wenn Ihr Arzt Ihnen sagt, dass Sie zwei Filme gleichzeitig anwenden sollen, legen Sie den zweiten Film auf der anderen Seite unter die Zunge. Achten Sie darauf, dass sich die Filme nicht überlappen. Wenn Ihr Arzt Ihnen sagt, dass Sie einen dritten Film anwenden sollen, legen Sie diesen auf einer Seite unter die Zunge, sobald sich die ersten beiden Filme aufgelöst haben.

**Wie man einen Film an die Innenseite der Wange anlegt (buccale Anwendung):**

Trinken Sie zuerst etwas Wasser, um Ihren Mund anzufeuchten. Nehmen Sie den Film an den Außenkanten zwischen zwei Finger und legen Sie einen Film an die Innenseite Ihrer rechten oder linken Wange an (siehe Abbildung 4).



**Abbildung 4**

Wenn Ihr Arzt Ihnen sagt, dass Sie zwei Filme gleichzeitig anwenden sollen, legen Sie den zweiten Film an der Innenseite der gegenüberliegenden Wange an; somit ist sichergestellt, dass sich die Filme nicht überlappen. Wenn Ihr Arzt Ihnen sagt, dass Sie einen dritten Film anwenden sollen, legen Sie diesen an die Innenseite der rechten oder linken Wange an, sobald sich die ersten beiden Filme aufgelöst haben.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Suboxone angewendet haben, als Sie sollten**

Wenn Sie oder eine andere Person eine zu hohe Dosis dieses Arzneimittels angewendet haben, müssen Sie sich sofort in medizinische Behandlung begeben.

Eine Überdosierung mit Suboxone kann schwerwiegende und lebensbedrohliche Atemprobleme verursachen.

Symptome einer Überdosierung können z. B. sein: Gefühl von Schläfrigkeit und Koordinationsprobleme mit verlangsamten Reflexen, verschwommenes Sehen und/oder undeutliche Sprache. Sie können möglicherweise nicht klar denken und Ihre Atmung kann deutlich langsamer sein, als das sonst bei Ihnen der Fall ist.

### **Wenn Sie die Anwendung von Suboxone vergessen haben**

Informieren Sie baldmöglichst Ihren Arzt, wenn Sie eine Anwendung vergessen haben.

### **Wenn Sie die Anwendung von Suboxone abbrechen**

**Ein plötzlicher Abbruch der Behandlung kann zu Entzugssymptomen führen.** Je nach Ihrem Zustand kann die Suboxone Dosis unter sorgfältiger ärztlicher Aufsicht weiter verringert werden, bis es schließlich abgesetzt werden kann. Ohne vorherige Zustimmung Ihres behandelnden Arztes dürfen Sie die Behandlung auf keine Weise ändern oder abbrechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder lassen Sie sich sofort medizinisch versorgen,** wenn folgende Nebenwirkungen bei Ihnen auftreten:

- Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge oder Rachen, wodurch Schluck- oder Atembeschwerden auftreten können, schwerer Hautausschlag/Nesselsucht. Dies könnten Anzeichen einer lebensbedrohlichen allergischen Reaktion sein.
- Gefühl von Schläfrigkeit und Koordinationsstörungen, verschwommenes Sehen, undeutliche Sprache, beeinträchtigtes oder unklares Denken oder Ihre Atmung ist deutlich langsamer, als das sonst bei Ihnen der Fall ist.
- starke Müdigkeit, Juckreiz mit Gelbfärbung der Haut oder der Augen. Dies könnten Symptome einer Leberschädigung sein.
- wenn Sie Dinge sehen oder hören, die in Wirklichkeit nicht da sind (Halluzinationen).

#### **Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):**

Insomnie (Schlaflosigkeit), Verstopfung, Übelkeit, übermäßiges Schwitzen, Kopfschmerzen, Arzneimittelentzugssyndrom.

#### **Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):**

Gewichtsabnahme, Anschwellen von Händen und Füßen, Schläfrigkeit, Angst, Nervosität, Kribbeln, Depressionen, verminderte Libido, erhöhte Muskelspannung, anomales Denken, vermehrte Tränenflüssigkeit (trärende Augen) oder andere Tränenflussstörungen, Hitzegefühl, erhöhter Blutdruck, Migräne, laufende Nase, rauer Hals und Schmerzen beim Schlucken, verstärkter Husten, Magenverstimmung oder andere Magenprobleme, Durchfall, Mundrötung, Leberfunktionsstörung, Flatulenz, Erbrechen, Hautausschlag, Juckreiz, Nesselsucht, Schmerzen, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Krämpfe in den Beinen (Muskelkrämpfe), Schwierigkeiten, eine Erektion zu bekommen oder zu halten, Anomalie des Urins, Bauchschmerzen, Rückenschmerzen, Schwäche, Infektion, Schüttelfrost, Schmerzen im Brustkorb, Fieber, grippeähnliche Symptome, allgemeines Unwohlsein, versehentliche Verletzungen aufgrund verringelter Aufmerksamkeit oder Koordination, Ohnmacht, Schwindelgefühl.

<b>Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):</b>
Schwellung der Drüsen (Lymphknoten), Agitiertheit (Erregtheit), Zittern (Tremor), abnorme Träume, übermäßige Muskelaktivität, Depersonalisation (Entfremdungsgefühl), Arzneimittelabhängigkeit, Amnesie (Gedächtnisstörungen), Interessenverlust, Aufmerksamkeitsstörung, übertriebenes Gefühl des Wohlbefindens, Krampfanfälle (Konvulsionen), Sprachstörungen, kleine Pupillen, Probleme beim Wasserlassen, verschwommenes Sehen, Augenentzündungen oder -infektionen, beschleunigter oder verlangsamter Herzschlag, niedriger Blutdruck, Herzklopfen, Herzinfarkt, Engegefühl im Brustkorb, Kurzatmigkeit, Asthma, Gähnen, Mundprobleme (wunde Stellen, Blasen, Taubheit, Kribbeln, Schwellung oder Schmerzen), Zungenverfärbung oder Schmerzen, Akne, Hautknoten, Haarausfall, trockene oder schuppige Haut, Gelenkentzündungen, Harnwegsinfektion, abnorme Blutbefunde, Blut im Urin, anomale Ejakulation, Menstruations- oder Vaginalprobleme, Nierensteine, Eiweiß im Urin, Schmerzen oder Probleme beim Wasserlassen, Wärme- oder Kälteempfindlichkeit, Hitzschlag, allergische Reaktion, Appetitlosigkeit, Feindseligkeit, Vergiftung.
<b>Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlager der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):</b>
Plötzlich auftretendes Entzugssyndrom in Folge einer zu frühen Anwendung von Suboxone nach dem Gebrauch illegaler Opioide, Arzneimittelentzugssyndrom bei Neugeborenen, verlangsamtes oder erschwertes Atmen, Karies, Leberschädigung mit oder ohne Gelbsucht, Halluzinationen, Schwellung von Gesicht und Rachen oder lebensbedrohliche allergische Reaktionen, Blutdruckabfall beim Aufstehen aus dem Sitzen oder Liegen mit daraus entstehendem Schwindelgefühl, Reizung oder Entzündung im Mund, einschließlich unterhalb der Zunge.

Bei einer missbräuchlichen Anwendung dieses Arzneimittels mittels Injektion kann es zu Entzugssymptomen, Infektionen, anderen Hautreaktionen und potentiell schweren Leberproblemen kommen (siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

### Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### 5. Wie ist Suboxone aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder und andere Personen in Ihrem Haushalt unzugänglich auf. **Es kann bei Menschen, die dieses Arzneimittel versehentlich oder absichtlich einnehmen, obwohl es ihnen nicht verschrieben wurde, schwerwiegende gesundheitliche Probleme verursachen und tödlich sein.**

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Beutel angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25 °C lagern.

Suboxone kann für Personen von Interesse sein, die mit verschreibungspflichtigen Arzneimitteln Missbrauch betreiben. Es sollte daher diebstahlsicher aufbewahrt werden.

Bewahren Sie den Beutel an einem sicheren Ort auf.

Öffnen Sie den Beutel nie im Voraus.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Suboxone enthält**

- Die Wirkstoffe sind Buprenorphin und Naloxon.  
Jeder 2 mg/0,5 mg Film enthält 2 mg Buprenorphin (als Hydrochlorid) und 0,5 mg Naloxon (als Hydrochlorid-Dihydrat).  
Jeder 4 mg/1 mg Film enthält 4 mg Buprenorphin (als Hydrochlorid) und 1 mg Naloxon (als Hydrochlorid-Dihydrat).  
Jeder 8 mg/2 mg Film enthält 8 mg Buprenorphin (als Hydrochlorid) und 2 mg Naloxon (als Hydrochlorid-Dihydrat).  
Jeder 12 mg/3 mg Film enthält 12 mg Buprenorphin (als Hydrochlorid) und 3 mg Naloxon (als Hydrochlorid-Dihydrat).
- Die sonstigen Bestandteile sind Macrogol, Maltitol-Lösung, Limetten-Aroma, flüssig, natürlich, Hypromellose, Citronensäure, Acesulfam-Kalium, Natriumcitrat, Gelborange S (E110) und weiße Tinte.

### **Wie Suboxone aussieht und Inhalt der Packung**

Suboxone 2 mg/0,5 mg Sublingualfilme sind orangefarbene, rechteckige Filme der Größe 22,0 mm × 12,8 mm mit dem Aufdruck „N2“ in weißer Tinte.

Suboxone 4 mg/1 mg Sublingualfilme sind orangefarbene, rechteckige Filme der Größe 22,0 mm × 25,6 mm mit dem Aufdruck „N4“ in weißer Tinte.

Suboxone 8 mg/2 mg Sublingualfilme sind orangefarbene, rechteckige Filme der Größe 22,0 mm × 12,8 mm mit dem Aufdruck „N8“ in weißer Tinte.

Suboxone 12 mg/3 mg Sublingualfilme sind orangefarbene, rechteckige Filme der Größe 22,0 mm × 19,2 mm mit dem Aufdruck „N12“ in weißer Tinte.

Die Sublingualfilme sind einzeln in Beuteln verpackt.

Packungsgrößen: Umkartons mit 7 × 1, 14 × 1 und 28 × 1 Sublingualfilmen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

Indivior Europe Limited

27 Windsor Place

Dublin 2

D02 DK44

Irland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### **België/Belgique/Belgien**

Indivior Europe Limited

Tél/Tel: 0800 780 41

e-mail: [PatientSafetyRow@indivior.com](mailto:PatientSafetyRow@indivior.com)

#### **Lietuva**

Indivior Europe Limited

Tel: 88003079

e-mail: [PatientSafetyRoW@indivior.com](mailto:PatientSafetyRoW@indivior.com)

#### **България**

Indivior Europe Limited

Тел.: 00800 110 4104

e-mail: [PatientSafetyRoW@indivior.com](mailto:PatientSafetyRoW@indivior.com)

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Indivior Europe Limited

Tél/Tel: 800 245 43

e-mail: [PatientSafetyRow@indivior.com](mailto:PatientSafetyRow@indivior.com)

**Česká republika**

Indivior Europe Limited

Tel: 800 143 737

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Danmark**

Indivior Europe Limited

Tlf.: 80826653

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Deutschland**

Indivior Europe Limited

Tel: 0 800 181 3799

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Eesti**

Indivior Europe Limited

Tel: 8000041004

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Ελλάδα**

Indivior Europe Limited

Tηλ: 800 206 281 901

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**España**

Indivior Europe Limited

Tel: 900 978 095

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**France**

Indivior Europe Limited

Tél: 0800 909 972

e-mail: [PatientSafetyFrance@indivior.com](mailto:PatientSafetyFrance@indivior.com)

**Hrvatska**

Indivior Europe Limited

Tel: 0800 222 899

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Ireland**

Indivior Europe Limited

Tel: 1800554156

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Ísland**

Indivior Europe Limited

Sími: 8009875

Netfang: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Italia**

Indivior Europe Limited

Tel: 800 789 822

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Magyarország**

Indivior Europe Limited

Tel.: 6800 19301

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Malta**

Indivior Europe Limited

Tel: 80062185

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Nederland**

Indivior Europe Limited

Tel: 0800 022 87 83

e-mail: [PatientSafetyRow@indivior.com](mailto:PatientSafetyRow@indivior.com)

**Norge**

Indivior Europe Limited

Tlf: 80016773

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Österreich**

Indivior Europe Limited

Tel: 800 296551

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Polska**

Indivior Europe Limited

Tel.: 0800 4111237

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Portugal**

Indivior Europe Limited

Tel: 800 841 042

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**România**

Indivior Europe Limited

Tel: 800 477 029

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Slovenija**

Indivior Europe Limited

Tel: 080080715

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Slovenská republika**

Indivior Europe Limited

Tel: 800110286

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Suomi/Finland**

Indivior Europe Limited

Puh/Tel: 0800417489

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Κύπρος**

Indivior Europe Limited

Tηλ: 80091515

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Sverige**

Indivior Europe Limited

Tel: 020791680

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Latvija**

Indivior Europe Limited

Tel: 800 05612

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

#### **ANHANG IV**

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG  
DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Buprenorphin/Naloxon zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

In Anbetracht der verfügbaren Literaturdaten zur Wechselwirkung zwischen Opioiden und Gabapentinoiden und unter Berücksichtigung der bestehenden Warnhinweise in anderen Produktinformationen opioidhaltiger Produkte, hält der PRAC einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Buprenorphin/Naloxon und einer Wechselwirkung mit Gabapentinoiden zumindest für denkbar. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Buprenorphin/Naloxon enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

In Anbetracht der verfügbaren Literaturdaten über Karies und der Spontanberichte, einschließlich eines in einigen Fällen bestehenden engen zeitlichen Zusammenhangs, und in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus, hält der PRAC einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Buprenorphin/Naloxon und Karies zumindest für denkbar. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Buprenorphin/Naloxon enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

In Anbetracht der verfügbaren Literaturdaten und der Spontanberichte über Intoxikationen und tödliche Verläufe bei Kindern und Jugendlichen sowie angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus, hält der PRAC einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Buprenorphin/Naloxon und Intoxikationen und tödlichen Verläufen bei Kindern und Jugendlichen zumindest für denkbar. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Buprenorphin/Naloxon enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

## **Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Buprenorphin/Naloxon der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des/der Arzneimittel(s), das/die Buprenorphin/Naloxon enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.