

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg Sublingualtabletten

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg Sublingualtabletten

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg Sublingualtabletten

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg Sublingualtabletten

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg Sublingualtabletten

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg Sublingualtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg Sublingualtabletten

Jede 0,7 mg/0,18 mg Sublingualtablette enthält 0,7 mg Buprenorphin (als Hydrochlorid) und 0,18 mg Naloxon (als Hydrochlorid-Dihydrat).

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg Sublingualtabletten

Jede 1,4 mg/0,36 mg Sublingualtablette enthält 1,4 mg Buprenorphin (als Hydrochlorid) und 0,36 mg Naloxon (als Hydrochlorid-Dihydrat).

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg Sublingualtabletten

Jede 2,9 mg/0,71 mg Sublingualtablette enthält 2,9 mg Buprenorphin (als Hydrochlorid) und 0,71 mg Naloxon (als Hydrochlorid-Dihydrat).

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg Sublingualtabletten

Jede 5,7 mg/1,4 mg Sublingualtablette enthält 5,7 mg Buprenorphin (als Hydrochlorid) und 1,4 mg Naloxon (als Hydrochlorid-Dihydrat).

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg Sublingualtabletten

Jede 8,6 mg/2,1 mg Sublingualtablette enthält 8,6 mg Buprenorphin (als Hydrochlorid) und 2,1 mg Naloxon (als Hydrochlorid-Dihydrat).

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg Sublingualtabletten

Jede 11,4 mg/2,9 mg Sublingualtablette enthält 11,4 mg Buprenorphin (als Hydrochlorid) und 2,9 mg Naloxon (als Hydrochlorid-Dihydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Sublingualtablette

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg Sublingualtabletten

Weiß bis gebrochen weiß, ovale Tabletten, 6,8 mm lang und 4,0 mm breit, mit der Prägung „7“ auf einer Seite.

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg Sublingualtabletten

Weiß bis gebrochen weiß, dreieckige Tabletten, 7,2 mm breit an der Basis und 6,9 mm hoch, mit der Prägung „1.4“ auf einer Seite.

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg Sublingualtabletten

Weiß bis gebrochen weiß, D-förmige Tabletten, 7,3 mm hoch und 5,65 mm breit, mit der Prägung „2.9“ auf einer Seite.

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg Sublingualtabletten

Weiß bis gebrochen weiß, runde Tabletten, 7 mm Durchmesser, mit der Prägung „5.7“ auf einer Seite.

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg Sublingualtabletten

Weiß bis gebrochen weiß, diamantförmige Tabletten, 9,5 mm lang und 8,2 mm breit, mit der Prägung „8.6“ auf einer Seite.

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg Sublingualtabletten

Weiß bis gebrochen weiß, kapselförmige Tabletten, 10,3 mm lang und 8,2 mm breit, mit der Prägung „11.4“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Substitutionstherapie bei Opioidabhängigkeit im Rahmen medizinischer, sozialer und psychotherapeutischer Maßnahmen. Mit dem Naloxon-Bestandteil soll ein intravenöser Missbrauch verhindert werden. Zubsolv ist zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen über 15 Jahren angezeigt, 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.

Zubsolv ist nicht mit anderen Buprenorphin-haltigen Arzneimitteln austauschbar, da unterschiedliche Buprenorphin-haltige Arzneimittel eine unterschiedliche Bioverfügbarkeit haben. Aus diesem Grund kann sich die in mg angegebene Dosis je nach Arzneimittel unterscheiden. Sobald die angemessene Dosis mit einem bestimmten Buprenorphin-haltigen Arzneimittel für einen Patienten bestimmt wurde, sollte dieses Arzneimittel nicht durch ein anderes ersetzt werden.

Wenn ein Patient zwischen Buprenorphin-haltigen Arzneimitteln oder Buprenorphin- und Naloxon-haltigen Arzneimitteln wechselt, sind eventuelle Dosisanpassungen aufgrund der potenziellen Unterschiede in der Bioverfügbarkeit notwendig (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Es wird nicht empfohlen, ein Vielfaches der drei niedrigsten Zubsolv-Dosen als Ersatz für eine der drei höheren Dosierungen anzuwenden (z. B. in Fällen, wenn die höhere Dosierung vorübergehend nicht verfügbar ist) (siehe Abschnitt 5.2).

Besondere Vorsichtsmaßnahmen vor Einleitung der Therapie

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

- Bei heroinabhängigen oder von kurzwirksamen Opioiden abhängigen Patienten 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 Entzugssymptomen, 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 1,4 mg/0,36 mg oder 2,9 mg/0,71 mg täglich. In Abhängigkeit vom individuellen Bedarf des Patienten kann am ersten Tag zusätzlich eine Sublingualtablette Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg oder 2,9 mg/0,71 mg angewendet werden.

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

Dosisstabilisierung und Erhaltungstherapie

Nach Einleitung der Behandlung an Tag 1 muss der Patient schnell stabil auf eine angemessene Erhaltungsdosis eingestellt werden, indem die Dosis so titriert wird, dass er die Behandlung beibehält und Opioidentzugssymptome unterdrückt werden; maßgebend ist dabei die Neubewertung des klinischen und psychologischen Zustands des Patienten. Die maximale tägliche Einzeldosis von 17,2 mg Buprenorphin (beispielsweise angewendet als 11,4 mg + 5,7 mg, 2 x 8,6 mg oder 3 x 5,7 mg) sollte nicht überschritten werden.

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

Die Stärke 0,7 mg/0,18 mg soll zur Feineinstellung der Dosis bei Patienten verwendet werden, insbesondere während des Ausschleichens der Behandlung oder im Fall von Verträglichkeitsproblemen während der Titration.

Ärzte sind aufgefordert, möglichst ein Dosierungsschema mit nur einer Tablette einmal täglich zu verordnen, um das Risiko der Abzweigung zum illegalen Gebrauch zu minimieren.

Seltener als einmal tägliche Gabe

Nach Erreichen einer zufriedenstellenden Stabilisierung kann die Dosierungshäufigkeit von Zubsolv auf ein 2-Tagesintervall herabgesetzt werden, wobei der Patient die doppelte individuell titrierte Tagesdosis erhält. In bestimmten Fällen kann die Häufigkeit der Anwendung nach Erreichen einer zufriedenstellenden Stabilisierung auf eine 3-mal wöchentliche Gabe reduziert werden (z. B. montags, mittwochs und freitags). Die Montags- und die Mittwochs-dosis sollten jeweils doppelt so hoch sein wie die individuell titrierte Tagesdosis. Die Freitagsdosis sollte das Dreifache der individuell titrierten Tagesdosis betragen. An den übrigen Tagen erfolgen keine Dosisgaben.) Die an einem Tag gegebene Dosis sollte jedoch 17,2 mg Buprenorphin nicht übersteigen. Für Patienten, die eine titrierte Tagesdosis von > 5,7 mg Buprenorphin/Tag benötigen, ist dieses Behandlungsschema möglicherweise nicht geeignet.

Medizinischer Entzug

Nach Erreichen einer zufriedenstellenden Stabilisierung und bei Einverständnis des Patienten kann die Dosis allmählich auf eine niedrigere Erhaltungsdosis reduziert werden. In bestimmten günstigen Fällen kann die Therapie beendet werden. Die Verfügbarkeit von sechs verschiedenen Tablettenstärken unterstützt die individuelle Dosistitration und das individuelle Ausschleichen. Nach dem medizinischen Entzug sind die Patienten zu überwachen, da die Möglichkeit eines Rückfalls besteht.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Leberfunktionsstörung

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

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

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Änderung der Buprenorphin/Naloxon-Dosis erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist Vorsicht geboten (siehe 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

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

Zubsolv zerfällt normalerweise innerhalb von 40 Sekunden. Es kann aber 5 bis 10 Minuten dauern, bis der Patient das Gefühl hat, dass die Tablette vollständig aus dem Mund verschwunden ist.

Wenn mehr als eine Tablette erforderlich ist, können alle gleichzeitig oder auf zwei Portionen aufgeteilt angewendet werden. Dabei ist die zweite Portion anzuwenden, sobald sich die erste Portion aufgelöst hat.

4.3 Gegenanzeigen

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

Schwere respiratorische Insuffizienz. Schwere Leberfunktionsstörung.

Akuter Alkoholismus oder Delirium tremens.

Gleichzeitige Anwendung von Opioid-Antagonisten (Naltrexon, Nalmefen) zur Behandlung von Alkohol- oder 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 Verwendung von Buprenorphin durch Personen, denen das Arzneimittel nicht verordnet wurde, beinhaltet außerdem das Risiko neuer Drogenabhängiger, die Buprenorphin als Hauptdroge missbrauchen, wenn das Arzneimittel direkt vom betreffenden Patienten zum illegalen Gebrauch in Umlauf gebracht oder wenn es nicht genügend gegen Diebstahl gesichert wird.

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

Um das Risiko eines nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs, Missbrauchs und des Abzweigens zum illegalen Gebrauch zu minimieren, sollten bei der Verordnung und Ausgabe von Buprenorphin geeignete Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden. Daher sollten in der frühen Therapiephase nicht mehrere Dosen gleichzeitig verschrieben und dem Bedarf des Patienten angemessene Nachbeobachtungstermine zur klinischen Überwachung angesetzt werden.

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

Schlafbezogene Atemstörungen

Opioide können schlafbezogene Atemstörungen, einschließlich zentraler Schlafapnoe und schlafbezogener Hypoxämie verursachen. Die Anwendung von Opioiden geht mit einer dosisabhängigen Erhöhung des Risikos für eine zentrale Schlafapnoe einher.

Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe sollte eine Verringerung der Opioidgesamtdosis in Betracht gezogen werden.

Atemdepression

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

Bei Anwendung von Buprenorphin bei nicht opioidabhängigen Personen, die keine Toleranz gegenüber den Wirkungen von Opioiden haben, kann eine möglicherweise tödliche Atemdepression auftreten.

Das Arzneimittel sollte bei Patienten mit Asthma bronchiale oder respiratorischer Insuffizienz (z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Cor pulmonale, eingeschränkte Atemreserve, Hypoxie, Hyperkapnie, vorbestehender Atemdepression oder Kyphoskoliose (Verkrümmung der Wirbelsäule mit potenziell 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.

Patienten müssen ermahnt werden, die Blisterpackung an einem sicheren Ort aufzubewahren, die Blisterpackung nie im Voraus zu öffnen, die Blisterpackung für Kinder und andere Haushaltsmitglieder unzugänglich aufzubewahren und dieses Arzneimittel nie vor Kindern einzunehmen. Bei versehentlicher Einnahme oder Verdacht auf Einnahme ist umgehend ein Notdienst zu verständigen.

Das Zentrale Nervensystem (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 einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Zubsolv und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verordnung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die

es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verordnung von Zubsolv zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein. Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Serotoninsyndrom

Die gleichzeitige Anwendung von Zubsolv mit anderen serotonergen Arzneimitteln wie MAO-Hemmern, selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors, SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (Serotonin Norepinephrine Re-Uptake Inhibitors, SNRI) oder trizyklischen Antidepressiva kann zu einem Serotoninsyndrom, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, führen (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 Serotoninsyndroms umfassen unter anderem Veränderungen des Gemütszustandes, autonome Instabilität, neuromuskuläre Auffälligkeiten und/oder gastrointestinale Symptome.

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

Abhängigkeit

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

Ein plötzliches Absetzen des Arzneimittels wird nicht empfohlen, da dies zu einem Entzugssyndrom mit verzögertem Eintritt 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 zugrunde liegenden Faktoren berücksichtigt werden.

Bei Verdacht auf ein hepatisches Ereignis ist eine weitergehende biologische und ätiologische Evaluierung erforderlich. Ausgehend von den Befunden kann das Arzneimittel vorsichtig abgesetzt werden, um Entzugssymptome und einen erneuten illegalen Drogenabusus zu verhindern. Bei Fortführung der Therapie ist die Leberfunktion engmaschig zu überwachen.

Beschleunigt einsetzendes Opioidentzugssyndrom

Zu Beginn der Behandlung mit Buprenorphin/Naloxon muss sich der Arzt über das partiell agonistische Wirkungsprofil von Buprenorphin im Klaren sein. Buprenorphin kann bei opioidabhängigen Patienten zum beschleunigten Eintreten von Entzugssymptomen führen, insbesondere wenn es dem Patienten früher als 6 Stunden nach der letzten Anwendung von Heroin oder eines anderen kurzwirksamen Opioids oder früher als 24 Stunden nach der letzten Methadon-Dosis verabreicht wird. 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 die Einleitung der Behandlung mit Buprenorphin/Naloxon erfolgen, wenn objektive Anzeichen von Entzug vorliegen (siehe Abschnitt 4.2).

Entzugssymptome können auch mit einer suboptimalen Dosierung assoziiert sein.

Leberfunktionsstörung

Der Einfluss einer beeinträchtigten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Buprenorphin und Naloxon wurde in einer Anwendungsbeobachtung untersucht. Da Buprenorphin und Naloxon extensiv in der Leber metabolisiert werden, wurden bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung verglichen mit gesunden Personen nach einer Einzeldosisgabe erhöhte Plasmaspiegel von Buprenorphin und Naloxon festgestellt. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von ausgeprägten Opioidentzugssymptomen und einer durch erhöhte Buprenorphin- und/oder Naloxonkonzentration

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).

Zubsolv Sublingualtabletten sollten bei Patienten mit mittelschwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Buprenorphin/Naloxon sind bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktionsstörung

Die Ausscheidung über die Niere kann verzögert sein, da 30 % der applizierten Dosis renal eliminiert werden. Die Metaboliten von Buprenorphin akkumulieren 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. Daher kann eine Reduzierung der Buprenorphin/Naloxon-Dosis erforderlich sein. Bei Patienten, die bereits mit CYP3A4-Hemmern behandelt werden, sollte die Dosistitration von Buprenorphin/Naloxon vorsichtig erfolgen, da bei diesen Patienten eine geringere Dosis ausreichend sein kann (siehe Abschnitt 4.5).

Klasseneffekte

Opioide können bei ambulant behandelten Patienten eine orthostatische Hypotonie verursachen.

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

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

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

einer Begleiterkrankung verschleiern.

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

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

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

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

Wechsel zwischen Buprenorphin-haltigen Arzneimitteln

Die in mg angegebene Dosis kann sich zwischen Buprenorphin-haltigen Arzneimitteln unterscheiden, und die Arzneimittel sind nicht direkt untereinander austauschbar. Daher sollten die Patienten beim Wechsel auf unterschiedliche Buprenorphin-haltige Arzneimittel überwacht werden, da Unterschiede in der Bioverfügbarkeit (siehe Abschnitt 5.2) in einigen individuellen Fällen bemerkbar sein können. Aus diesem Grund könnten Dosisanpassungen erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Anwendung bei Jugendlichen (15 bis < 18 Jahre)

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

Sonstige Bestandteile

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zubsolv sollte nicht zusammen angewendet werden mit:

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

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

- Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln. Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und

Dauer der gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln sollten begrenzt werden (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).

- Anderen zentral dämpfenden Mitteln, anderen Opioidderivaten (z. B. Methadon, Analgetika und Antitussiva), bestimmten Antidepressiva, sedativen H1-Rezeptorantagonisten, Barbituraten, anderen Anxiolytika als Benzodiazepinen, Neuroleptika, Clonidin und verwandten Substanzen: Diese Kombinationen verstärken die dämpfende Wirkung auf das zentrale Nervensystem. Aufgrund der herabgesetzten Aufmerksamkeit kann es gefährlich sein, Fahrzeuge zu führen und Maschinen zu bedienen.
- Zudem kann es schwierig sein, eine ausreichende Analgesie zu erreichen, wenn bei Patienten, die Buprenorphin/Naloxon erhalten, ein Opioid-Vollagonist verabreicht wird. Daher besteht die Möglichkeit der Überdosierung mit einem Vollagonisten, insbesondere wenn versucht wird, die partiell agonistische Wirkung von Buprenorphin zu überwinden oder wenn die Buprenorphin-Plasmaspiegel sinken.
- Serotonergen Arzneimitteln wie MAO-Hemmer, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors, SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (Serotonin Norepinephrine Re-Uptake Inhibitors, SNRI) oder trizyklische Antidepressiva, da das Risiko eines Serotoninsyndroms, 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_{max}- und AUC-Werte (Fläche unter der Kurve) für Buprenorphin (ca. 50 % bzw. 70 %) und zu einem geringeren Grad für Norbuprenorphin gemessen. Patienten, die Zubsolv erhalten, sind engmaschig zu überwachen und bedürfen bei kombinierter Anwendung mit starken CYP3A4-Hemmern (z. B. den Protease-Hemmern Ritonavir, Nelfinavir oder Indinavir oder Antimykotika vom Azol-Typ, z. B. Ketoconazol oder Itraconazol, Makrolidantibiotika) möglicherweise einer Dosisreduzierung.

- CYP3A4-Induktoren: Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren mit Buprenorphin kann die Buprenorphin-Plasmakonzentrationen senken und somit möglicherweise zu einer suboptimalen Behandlung der Opioidabhängigkeit mit Buprenorphin führen. Es wird empfohlen, Patienten, die Buprenorphin/Naloxon zusammen mit CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin) erhalten, engmaschig zu überwachen. Die Buprenorphin- oder CYP3A4-Induktor-Dosis muss gegebenenfalls entsprechend angepasst werden.
- Die gleichzeitige Einnahme von Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) kann, ausgehend von der Erfahrung mit Morphin, zu einer Verstärkung der Wirkung von Opioiden führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur sehr begrenzte Daten zur Anwendung von Buprenorphin/Naloxon bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle 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 zu einem Entzugssyndrom beim Neugeborenen führen (z. B. Hypertonie, neonataler Tremor, neonatale Agitation, Myoklonus oder Krämpfe). Das Syndrom tritt im Allgemeinen mit einer Verzögerung von einigen Stunden bis einigen Tagen nach der Geburt auf.

Wegen der langen Halbwertszeit von Buprenorphin sollte das ungeborene Kind gegen Ende der Schwangerschaft mehrere Tage lang überwacht werden, um dem Risiko einer Atemdepression oder eines Entzugssyndroms bei Neugeborenen vorzubeugen.

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

Stillzeit

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

Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben eine Verringerung der weiblichen Fertilität unter hohen Dosen gezeigt (systemische Exposition > 2,4-Fache der Exposition des Menschen bei der empfohlenen Höchstdosis von 17,2 mg Buprenorphin, basierend auf den AUC-Werten) (siehe Abschnitt 5.3).

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

Buprenorphin/Naloxon hat geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, wenn es opioidabhängigen Patienten verabreicht wird. Das Arzneimittel kann Benommenheit, Schwindel oder eine Beeinträchtigung des Denkens verursachen, insbesondere bei Therapieeinleitung und Dosisanpassung. Diese Wirkung kann sich verstärken, wenn es gleichzeitig mit Alkohol oder 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, Kopfschmerzen, Übelkeit, Hyperhidrosis und Schmerzen). Bestimmte berichtete Fälle von Krampfanfällen, Erbrechen, Diarrhö und erhöhten Leberfunktionswerten wurden als schwerwiegend beurteilt.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10), Häufig (≥ 1/10 bis < 1/10), Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), Sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1.

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

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Grippe Infektion Pharyngitis Rhinitis	Harnwegsinfektion Vaginalinfektion	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie Leukozytose Leukopenie Lymphadenopathie Thrombozytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	Anaphylaktischer Schock
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Verminderter Appetit Hyperglykämie Hyperlipidämie Hypoglykämie	

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Angstgefühl Depression Verminderte Libido Parästhesie Abnormes Denken	Abnorme Träume Agitiertheit Apathie Depersonalisation Arzneimittelabhängigkeit Euphorie Feindseligkeit	Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Migräne Schwindel Hypertonie Parästhesie Somnolenz	Amnesie Hyperkinesie Krampfanfall Sprachstörung Tremor	Hepatische Enzephalopathie Synkope
Erkrankungen des Auges		Amblyopie Tränenflussstörung	Konjunktivitis Miosis	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Vertigo
Herzerkrankungen			Angina pectoris Bradykardie Myokardinfarkt Palpitationen Tachykardie	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie Vasodilatation	Hypotonie	Orthostatische Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten	Asthma Dyspnoe Gähnen	Bronchospasmus Atemdepression
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation Übelkeit	Abdominalschmerz Diarrhö Dyspepsie Flatulenz Erbrechen	Mundulzerationen Verfärbung der Zunge	
Leber- und Gallenerkrankungen				Hepatitis Akute Hepatitis Gelbsucht Hepatische Nekrose Hepatorenales Syndrom
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hyperhidrosis	Pruritus Hautausschlag Urtikaria	Akne Alopezie Dermatitis exfoliativa Trockene Haut Raumforderung der Haut	Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Rückenschmerzen Arthralgie Muskelspasmen Myalgie	Arthritis	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Anomalie des Urins	Albuminurie Dysurie Hämaturie Nephrolithiasis Harnretention	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Erektionsstörungen	Amenorrhoe Ejakulationsstörung Menorrhagie Metrorrhagie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Arzneimittelentzugssyndrom	Asthenie Brustkorbschmerz Schüttelfrost Fieber Unwohlsein Schmerz Periphere Ödeme	Hypothermie	Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen
Untersuchungen		abnormer Leberfunktionstest Gewichtsabnahme	Erhöhter Kreatininwert im Blut	Erhöhte Transaminasen
Verletzungen, Blutvergiftung und verfahrenstechnische Komplikationen		Verletzungen	Hitzschlag	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In Fällen intravenösen Missbrauchs von Arzneimitteln wurden einige Nebenwirkungen eher dem Umstand des Missbrauchs als dem Arzneimittel selbst zugeschrieben, dazu gehören lokale, in manchen Fällen septische Reaktionen (Abszess, Cellulitis), und potenziell schwerwiegende akute Hepatitis sowie andere Infektionen wie Pneumonie und Endokarditis wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit ausgeprägter Drogenabhängigkeit kann die initiale Gabe von Buprenorphin zu einem Arzneimittelzugssyndrom 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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Behandlung

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

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

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

Wird Naloxon 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 ausgetrennt 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 Ansprechverhalten 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 μ und κ (Kappa)- Opioidrezeptoren des Gehirns bindet. Seine Wirksamkeit in der Erhaltungstherapie mit Opioiden beruht auf seiner Fähigkeit, langsam reversibel an die μ -Opioidrezeptoren zu binden, wodurch das Bedürfnis des abhängigen Patienten nach Drogen über einen längeren Zeitraum minimiert werden kann.

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

Naloxon wirkt antagonistisch an den μ -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 Patienten führt der Naloxon-Bestandteil in Zubsolv jedoch zu ausgeprägten opioid-antagonistischen Wirkungen und Opioidentzug, 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 einem Placebo und im Anschluss daran eine 48-wöchige Studie zur Sicherheit von Buprenorphin/Naloxon beinhaltete. In dieser Studie wurden 326 heroinabhängige Patienten randomisiert und erhielten entweder Buprenorphin/Naloxon 16 mg täglich oder Buprenorphin 16 mg täglich oder Placebo. Patienten,

die einer der Verumgruppen zugewiesen wurden, erhielten zu Beginn der Therapie 8 mg Buprenorphin an Tag 1, danach 16 mg (zwei 8-mg-Tabletten) Buprenorphin an Tag 2. An Tag 3 wurden die Patienten, die der Buprenorphin/Naloxon-Gruppe zugewiesen worden waren, auf die Kombinationstablette umgestellt. Die Patienten kamen zur Ausgabe der Dosis und zur Beurteilung der Wirksamkeit täglich in die Klinik (Montag bis Freitag).

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

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

Zubsolv zerfällt normalerweise innerhalb von 40 Sekunden. Es kann aber 5 bis 10 Minuten dauern, bis der Patient das Gefühl hat, dass die Tablette vollständig aus dem Mund verschwunden ist.

Zubsolv Sublingualtabletten haben eine höhere Bioverfügbarkeit als konventionelle Sublingualtabletten. Aus diesem Grund kann sich die in mg angegebene Dosis je nach Arzneimittel unterscheiden. Zubsolv ist nicht

mit anderen Buprenorphin-haltigen Arzneimitteln austauschbar.

In Vergleichsstudien zur Bioverfügbarkeit zeigte Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg eine äquivalente Buprenorphin-Exposition wie 16 mg/4 mg (2x8/2 mg) Buprenorphin/Naloxon, die als herkömmliche Sublingualtabletten angewendet wurden. Jedoch zeigte Zubsolv 2x1,4/0,36 mg eine 20 % niedrigere Buprenorphin-Exposition als 2 x 2/0,5 mg Buprenorphin/Naloxon, das als herkömmliche Sublingualtabletten angewendet wurde. Die Naloxon-Exposition unter Zubsolv war in keiner der geprüften Dosierungen höher.

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.

Für die drei niedrigeren Stärken (2,9/0,71, 1,4/0,36, and 0,7/0,18 mg) gibt es im Vergleich zu den drei höheren Stärken geringe Abweichungen in den Expositionsparametern der Buprenorphin Dosisproportionalität sowie Abweichungen von der strikten Proportionalität der Zusammensetzung. Daher dürfen keine Vielfachen der niedrigen Dosisstärken verwendet werden, um eine der höheren Dosisstärken zu ersetzen.

Die Plasmaspitzenkonzentrationen werden ungefähr 90 Minuten nach der sublingualen Applikation erreicht. Die Buprenorphin-Plasmaspiegel stiegen mit steigender sublingual applizierter Dosis von Buprenorphin/Naloxon an. Sowohl die C_{max} -Werte als auch die AUC von Buprenorphin stiegen mit Erhöhung der Dosis. Der Anstieg war allerdings nicht dosisproportional, sondern fiel geringer aus.

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 Stammolekül 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 mit einer mittleren terminalen Plasma-Halbwertszeit von 32 Stunden

Buprenorphin wird nach biliärer Exkretion der glukuronidierten Metaboliten (zu etwa 70 %) über die Fäzes ausgeschieden. Der Rest (etwa 30%) wird über den Urin ausgeschieden.

Naloxon

Resorption

Nach sublingualer Gabe von Buprenorphin/Naloxon sind die Plasmaspiegel von Naloxon niedrig und nehmen rasch 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.

Verteilung

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

Biotransformation

Naloxon wird in der Leber, vorwiegend 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 Eliminierung spielt bei der Gesamt-Clearance von Buprenorphin/Naloxon eine relativ geringe Rolle (~ 30 %). Ausgehend von der Nierenfunktion ist keine Dosismodifikation erforderlich. Vorsicht ist jedoch bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

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

Tabelle 2 fasst die Ergebnisse einer klinischen Studie nach Einzeldosisgabe von Buprenorphin/Naloxon als Sublingualtablette an gesunde Probanden und an Probanden mit Leberfunktionsstörungen zusammen.

Siehe Tabelle 2.

Insgesamt wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ein Buprenorphin-Anstieg im Blutplasma um das Dreifache verzeichnet, während bei dieser Patientengruppe Naloxon im Blutplasma 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.

Tabelle 2: Auswirkungen von Leberfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Buprenorphin und Naloxon nach Anwendung (Veränderungen im Vergleich zu gesunden Probanden)

PK Parameter	Leichte Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) (n = 9)	Mittelschwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) (n = 8)	Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) (n = 8)
Buprenorphin			
C_{max}	1,2-fache Erhöhung	1,1-fache Erhöhung	1,7-fache Erhöhung
AUC_{last}	Vergleichbar zur Kontrollgruppe	1,6-fache Erhöhung	2,8-fache Erhöhung
Naloxon			
C_{max}	Vergleichbar zur Kontrollgruppe	2,7-fache Erhöhung	11,3-fache Erhöhung
AUC_{last}	0,2-fache Erhöhung	3,2-fache Erhöhung	14,0-fache Erhöhung

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 einer mg/m²-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 17,2 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 Zubsolv äquivalenten, sublingualen Tagesdosis von 11,4 mg Buprenorphin beim Menschen (berechnet auf mg/m²-Basis). In allen Dosierungsgruppen wurde ein statistisch signifikanter Anstieg der Inzidenz benignen interstitieller Hodenadenome (Leydigzell-Tumor) festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph.Eur.) (E 421)
Citronensäure (E 330)
Natriumcitrat (Ph.Eur.) (E 331)
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Sucralose
Levomenthol
Hochdisperses Siliciumdioxid
Natriumstearylfumarat (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

0,7 mg/0,18 mg

2 Jahre

1,4 mg/0,36 mg

4 Jahre

2,9 mg/0,71 mg

3 Jahre

5,7 mg/1,4 mg

4 Jahre

8,6 mg/2,1 mg

4 Jahre

11,4 mg/2,9 mg

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/oPA/Al/PVC//Al/PET/Papier kindergesicherte Blisterpackungen.

Packungen mit 7, 28 oder 30 Sublingualtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n

Edifici Est, 6a planta

08039 Barcelona

Spanien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1233/001

EU/1/17/1233/002

EU/1/17/1233/003

EU/1/17/1233/004

EU/1/17/1233/005

EU/1/17/1233/006

EU/1/17/1233/007

EU/1/17/1233/008

EU/1/17/1233/009

EU/1/17/1233/010

EU/1/17/1233/011

EU/1/17/1233/012

EU/1/17/1233/013

EU/1/17/1233/014

EU/1/17/1233/015

EU/1/17/1233/016

EU/1/17/1233/017

EU/1/17/1233/018

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
10 November 2017

10. STAND DER INFORMATION

09/2023

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig