Camurus AB Buvidal Depot-Injektionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Buvidal 64 mg Depot-Injektionslösung
Buvidal 96 mg Depot-Injektionslösung
Buvidal 128 mg Depot-Injektionslösung
Buvidal 160 mg Depot-Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Buvidal 64 mg Depot-Injektionslösung

Jede Fertigspritze enthält 64 mg Buprenorphin

Buvidal 96 mg Depot-Injektionslösung

Jede Fertigspritze enthält 96 mg Buprenorphin

Buvidal 128 mg Depot-Injektionslösung

Jede Fertigspritze enthält 128 mg Buprenorphin

Buvidal 160 mg Depot-Injektionslösung

Jede Fertigspritze enthält 160 mg Buprenorphin

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Depot-Injektionslösung.
Gelbliche bis gelbe, klare Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Opioidabhängigkeit im Rahmen medizinischer, sozialer und psychotherapeutischer Maßnahmen. Die Behandlung ist für Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren bestimmt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Buvidal darf nur durch medizinisches Fachpersonal angewendet werden. Die Behandlung sollte von einem in der Behandlung von Opioidabhängigkeit erfahrenen Arzt eingeleitet werden und unter seiner Aufsicht bleiben. Bei der Verordnung und Ausgabe von Buprenorphin müssen geeignete Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden; so sollte der Patient etwa Nachsorgebesuche wahrnehmen, bei denen entsprechend den Bedürfnissen des Patienten eine klinische Überwachung stattfindet. Eine Anwendung zu Hause oder eine Selbstinjektion des Arzneimittels durch den Patienten sind nicht zulässig.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen vor Einleitung der Behandlung

Um die Auslösung von Entzugssymptome zu vermeiden, sollte die Behandlung mit Buvidal beginnen, wenn objektive und eindeutige Anzeichen für einen leichten bis mittelschweren Entzug vorliegen (siehe Abschnitt 4.4). Die Art des angewendeten Opioids (d. h. lang- oder kurzwirksames Opioid), der Zeitraum seit der letzten Opioidanwendung und der Grad der Opioidabhängigkeit sollten berücksichtigt werden.

- Bei Patienten, die Heroin oder kurzwirksame Opioide anwenden, darf die Initialdosis von Buvidal frühestens 6 Stunden nach der letzten Opioidanwendung angewendet werden.
- Bei Patienten unter Methadon muss die Methadon-Dosis vor Beginn der Behandlung mit Buvidal auf maximal 30 mg/Tag reduziert werden. Buvidal darf frühestens 24 Stunden nach Erhalt der letzten Methadon-Dosis angewendet werden. Buvidal kann bei methadonabhängigen Patienten das Auftreten von Entzugssymptomen auslösen.

Dosierung

Einleitung der Behandlung bei Patienten, die noch kein Buprenorphin erhalten
Patienten, die zuvor noch kein Buprenorphin erhalten haben, sollten eine 4 mg Dosis Buprenorphin sublingual erhalten und eine Stunde lang beobachtet werden, bevor erstmalig wöchentliches Buvidal angewendet wird, um die Verträglichkeit von Buprenorphin zu bestätigen.

Die empfohlene Startdosis von Buvidal beträgt 16 mg und ein oder zwei zusätzliche 8 mg Dosen im Abstand von mindestens 1 Tag, um eine Zieldosis von 24 mg oder 32 mg während der ersten Behandlungswoche zu erreichen. Die empfohlene Dosis für die zweite Behandlungswoche ist die Gesamtdosis, die während der Woche der Behandlungseinleitung angewendet wurde.

Die Behandlung mit monatlichem Buvidal kann nach Einleitung der Behandlung mit wöchentlichem Buvidal und wenn die Patienten auf eine wöchentliche Behandlung stabilisiert sind (nach vier oder mehr Wochen, wo es geeignet ist), gemäß der Dosisumrechnung in Tabelle 1 begonnen werden.

Umstellung von sublingualen Buprenorphin-Arzneimitteln auf Buvidal
Patienten, die mit sublingualem Buprenorphin behandelt wurden, können direkt auf wöchentliches oder monatliches Buvidal umgestellt werden, beginnend am Tag nach der letzten täglichen Behandlungsdosis mit sublingualem Buprenorphin (gemäß den Dosierungsempfehlungen in Tabelle 1). Während des Dosierungszeitraums nach der Umstellung wird eine engmaschigere Überwachung der Patienten empfohlen.

Siehe Tabelle 1

Patienten können von 26 – 32 mg sublingualem Buprenorphin direkt auf eine monatliche Dosis Buvidal 160 mg umgestellt werden. Dabei muss während des Dosierungszeitraums nach der Umstellung eine engmaschige Überwachung erfolgen.

Die Buprenorphin-Dosis in mg kann zwischen sublingualen Arzneimitteln variieren, was für jedes einzelne Arzneimittel gesondert zu berücksichtigen ist. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Buvidal werden in Abschnitt 5.2 beschrieben.

Erhaltungsbehandlung und Dosisanpassung
Buvidal kann wöchentlich oder monatlich angewendet werden. Die Dosen können erhöht oder verringert werden und die Patienten können zwischen wöchentlicher und monatlicher Anwendung wechseln, entsprechend den Bedürfnissen des einzelnen Patienten und der klinischen Beurteilung durch den behandelnden Arzt, gemäß den Empfehlungen in Tabelle 2. Nach einer Umstellung kann eine engmaschigere Überwachung der Patienten erforderlich sein. Die Beurteilung der Langzeit-Behandlung beruht auf Daten über 48 Wochen.

Zusätzliche Dosen
Maximal eine zusätzliche Dosis Buvidal 8 mg kann bei einem außerplanmäßigen Termin zwischen den regulären wöchentlichen bzw. monatlichen Dosen angewendet werden, basierend auf dem individuellen temporären Bedarf des Patienten. Die wöchentliche Höchstdosis für Patienten, die eine wöchentliche Buvidal-Behandlung erhalten, beträgt 32 mg mit einer zusätzlichen Dosis in der Höhe von 8 mg. Die monatliche Höchstdosis für Patienten, die eine monatliche Buvidal-Behandlung erhalten, beträgt 160 mg.

Versäumte Dosen
Zur Vermeidung versäumter Dosen kann die wöchentliche Dosis bis zu 2 Tage vor oder nach dem wöchentlichen Zeitpunkt und die monatliche Dosis bis zu 1 Woche vor oder nach dem monatlichen Zeitpunkt angewendet werden.

Wenn eine Dosis versäumt wird, sollte die nächste Dosis, sobald dies möglich ist, angewendet werden.

Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung
Vor Beginn der Behandlung mit Buvidal sollten die Behandlungsziele gemeinsam mit dem Patienten vereinbart werden. Wenn die Behandlung mit Buvidal beendet wird, müssen die Depot-Eigenschaften berücksichtigt werden und es kann ratsam sein, die Dosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten von Entzugserscheinungen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).
Wenn der Patient auf sublinguales Buprenorphin umgestellt wird, sollte dies eine Woche nach der letzten wöchentlichen bzw. einen Monat nach der letzten monatlichen Dosis Buvidal erfolgen, gemäß den Empfehlungen in Tabelle 1.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Buprenorphin bei Patienten im Alter > 65 Jahre ist

Tabelle 1. Übliche tägliche Behandlungsdosen mit sublingualem Buprenorphin und entsprechende empfohlene wöchentliche und monatliche Dosen von Buvidal

Tägliche Dosis sublinguales Buprenorphin	Wöchentliche Dosis Buvidal	Monatliche Dosis Buvidal
2 – 6 mg	8 mg	
8 – 10 mg	16 mg	64 mg
12 – 16 mg	24 mg	96 mg
18 – 24 mg	32 mg	128 mg
26 – 32 mg		160 mg

nicht erwiesen. Eine Dosierungsempfehlung kann nicht gegeben werden.

Die empfohlene Dosierung für ältere Patienten mit normaler Nierenfunktion ist im Allgemeinen dieselbe wie für jüngere Patienten mit normaler Nierenfunktion. Da jedoch ältere Patienten eine verminderte Nieren-/Leberfunktion haben können, kann eine Dosisanpassung erforderlich sein (siehe unten).

Leberfunktionsstörung
Buprenorphin sollte bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2). Buprenorphin ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Änderung der Buprenorphin-Dosis erforderlich. Bei der Anwendung 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 bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.4). Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Buvidal ist nur zur subkutanen Anwendung bestimmt. Es sollte langsam und vollständig in das subkutane Gewebe verschiedener Bereiche (Gesäß, Oberschenkel, Bauch oder Oberarm) injiziert werden, sofern ausreichend subkutanes Gewebe vorhanden ist. Jeder Bereich kann mehrere Injektionsstellen aufweisen. Sowohl bei wöchentlichen als auch bei monatlichen Injektionen sollte eine Rotation der Injektionsstellen erfolgen. Es sollten mindestens 8 Wochen vor einer erneuten Injektion einer wöchentlichen Dosis in eine der zuvor verwendeten Injektionsstellen vergehen. Es liegen keine klinischen Daten vor, die für eine erneute Injektion der monatlichen Dosis in dieselbe Injektionsstelle sprechen. Wahrscheinlich besteht kein Grund für Sicherheitsbedenken. Die Entscheidung, eine erneute Injektion an derselben Stelle vorzunehmen, sollte auch auf dem klinischen Urteil der behandelnden Ärzte basieren. Die Dosis sollte als Einzelinjektion und nicht geteilt angewendet werden. Die Dosis darf nicht intravaskulär (intravenös), intramuskulär oder intradermal (in die Haut) angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Hinweise zur Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Schwere respiratorische Insuffizienz
Schwere Leberfunktionsstörung
Akuter Alkoholismus oder *Delirium tremens*

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anwendung

Vorsicht ist geboten, um eine versehentliche Injektion von Buvidal zu vermeiden. Die Dosis darf nicht intravaskulär (intravenös), intramuskulär oder intradermal angewendet werden.

Intravaskuläre wie auch intravenöse Injektionen würden ein Risiko für einen ernsthaften Schaden darstellen, da Buvidal bei Kontakt mit Körperflüssigkeiten eine feste Masse bildet, was potenziell zu Verletzungen von Blutgefäßen, Verschluss oder thromboembolischen Ereignissen führen könnte.

Um das Risiko eines nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs und Missbrauchs zu minimieren, sollten bei der Verordnung und Ausgabe von Buprenorphin geeignete Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden. Medizinisches Fachpersonal muss Buvidal direkt beim Patienten anwenden. Eine Anwendung zu Hause oder eine Selbstinjektion des Arzneimittels durch den Patienten sind nicht zulässig. Jeder Versuch, das Depot zu entfernen, sollte im gesamten Verlauf der Behandlung überwacht werden.

Depoteigenschaften

Die Depoteigenschaften des Arzneimittels müssen während der Behandlung, einschließlich Einleitung und Beendigung, berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.2). Insbesondere Patienten mit Begleitmedikationen und/oder Begleiterkrankungen müssen auf Anzeichen und Symptome von Toxizität, Überdosierung oder Entzug, verursacht durch höhere oder niedrigere Buprenorphinspiegel, überwacht werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Atemdepression

Es wurden einige Todesfälle infolge von Atemdepression bei Patienten berichtet, die mit Buprenorphin behandelt wurden, insbesondere bei kombinierter Anwendung mit Benzodiazepinen (siehe Abschnitt 4.5) oder wenn Buprenorphin nicht gemäß der Produktinformation angewendet wurde. Todesfälle wurden auch in Zusammenhang mit der gleichzeitigen Anwendung von Buprenorphin und anderen zentral dämpfenden Mitteln, z. B. Alkohol, Gabapentinoiden (wie Pregabalin und Gabapentin) (siehe Abschnitt 4.5) und anderen Opioiden, berichtet.
Buprenorphin sollte bei Patienten mit respiratorischer Insuffizienz (z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Asthma, Cor pulmonale, eingeschränkte Atemreserve, Hypoxie, Hyperkapnie, vorbestehende Atemdepression oder Kyphoskoliose) mit Vorsicht angewendet werden.

Buprenorphin kann bei Kindern und nicht opioidabhängigen Personen bei versehentlicher oder absichtlicher Anwendung zu einer schweren, möglicherweise tödlichen Atemdepression führen.

ZNS-dämpfende Wirkung

Buprenorphin kann Benommenheit hervorrufen, insbesondere wenn es zusammen mit Alkohol oder Mitteln, die das zentrale Nervensystem dämpfen (z. B. Benzodiazepine, Tranquilizer, Sedativa, Gabapentinoide oder Hypnotika), angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5 und 4.7).

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Buprenorphin wirkt am μ-Opioidrezeptor partiell agonistisch. Eine Dauertherapie kann zu Opioidabhängigkeit führen.

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Buprenorphin können sich eine Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit und eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln. Durch Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Buprenorphin kann es zu einer Überdosierung und/oder zum Tod kommen. Das Risiko, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln, ist bei Patienten mit einer Substanzgebrauchsstörung (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären Vorgeschichte (Eltern oder Geschwister), bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen in der persönlichen Vorgeschichte (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) erhöht.

Vor Beginn der Behandlung mit Buprenorphin und während der Behandlung sollten die Behandlungsziele und ein Plan für die Beendigung der Behandlung mit dem Patienten vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die Patienten müssen auf Anzeichen eines Suchtverhaltens (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z. B. zu frühe Anfrage nach Folgerezepten). Hierzu gehört auch die Überprüfung der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und Psychopharmaka (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

Serotoninsyndrom

Die gleichzeitige Anwendung von Buvidal 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.

Hepatitis und hepatische Ereignisse

Es wird empfohlen, vor Beginn der Therapie Ausgangswerte der Leberfunktionswerte und den Virushepatitis-Status zu bestimmen. Bei Patienten mit positivem Virushepatitisbefund, bei Patienten, die bestimmte Begleitmedikationen erhalten (siehe Abschnitt 4.5), und/oder bei Patienten, bei denen eine Leber-

funktionsstörung vorliegt, besteht ein höheres Risiko für eine Leberschädigung. Eine regelmäßige Kontrolle der Leberfunktion wird empfohlen.
In klinischen Studien und in Berichten zu Nebenwirkungen nach der Markteinführung wurden Fälle von akuter Leberschädigung mit Buprenorphin-haltigen Arzneimitteln bei opioidabhängigen Patienten berichtet. Das Spektrum der abnormen Veränderungen reicht von passageren asymptomatischen Erhöhungen der Lebertransaminasen bis hin zu Fallberichten über zytolytische Hepatitis, Leberversagen, Lebernekrose, hepatorenales Syndrom, hepatische Enzephalopathie und Tod. In vielen Fällen können vorbestehende abnorme Veränderungen der Leberenzymwerte, genetische Erkrankung, 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 und während der Behandlung müssen diese zugrunde liegenden Faktoren berücksichtigt werden. Bei Verdacht auf ein hepatisches Ereignis ist eine weitergehende biologische und ätiologische Evaluierung erforderlich. In Abhängigkeit von den Befunden kann Buvidal abgesetzt werden. Eine Überwachung über den wöchentlichen und monatlichen Behandlungszeitraum hinaus kann erforderlich sein. Bei Fortführung der Therapie ist die Leberfunktion engmaschig zu überwachen.

Beschleunigt einsetzendes Opioidentzugssyndrom

Es ist wichtig, sich zu Beginn der Behandlung mit Buprenorphin über das partiell agonistische Wirkungsprofil von Buprenorphin im Klaren zu sein. Buprenorphin hat bei opioidabhängigen Patienten zum beschleunigten Eintreten von Entzugssymptomen geführt, wenn es vor dem Abklingen agonistischer Wirkungen aufgrund von kürzlicher Opioidanwendung oder kürzlichem Opioidmissbrauch angewendet wurde. Zur Vermeidung eines beschleunigten Entzugs sollte die Einleitung der Behandlung erfolgen, wenn objektive Anzeichen und Symptome eines leichten bis mäßigen Entzugs vorliegen (siehe Abschnitt 4.2).
Absetzen der Behandlung kann zu einem Entzugssyndrom mit verzögertem Eintreten führen.

Leberfunktionsstörung

Buprenorphin wird extensiv in der Leber metabolisiert. Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung sollten auf Anzeichen und Symptome von beschleunigtem Opioidentzug, Toxizität oder Überdosierung, verursacht durch erhöhte Buprenorphinspiegel, überwacht werden. Buprenorphin sollte bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Die Leberfunktion sollte während der Behandlung regelmäßig überwacht werden. Die Anwendung von Buprenorphin ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3).

Nierenfunktionsstörung

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).

QT-Verlängerung

Bei gleichzeitiger Anwendung von Buvidal mit anderen Medikamenten, die das QT-Intervall verlängern, und bei Patienten mit einem QT-Syndrom in der Vorgeschichte oder anderen Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung ist Vorsicht geboten.

Behandlung akuter Schmerzen

Zur Behandlung akuter Schmerzen während der fortgesetzten Anwendung von Buvidal kann eine kombinierte Anwendung von Opioiden mit hoher Affinität für den μ-Opioidrezeptor (z. B. Fentanyl), nicht-opioiden Analgetika und Regionalanästhesie erforderlich sein. Bei der Titration oraler oder intravenöser kurzwirksamer schmerzstillender Opioide (Morphin mit sofortiger Freisetzung, Oxycodon oder Fentanyl) bis zur gewünschten analgetischen Wirkung könnten bei Patienten, die mit Buvidal behandelt werden, höhere Dosen erforderlich sein. Patienten sollten während der Behandlung überwacht werden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Buprenorphin bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.2). Aufgrund begrenzter Daten für Jugendliche (Alter 16 oder 17 Jahre) sollten Patienten dieser Altersgruppe während der Behandlung engmaschig überwacht werden.

Schlafbezogene Atmungsstörungen

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

Klasseneffekte

Opioide können orthostatische Hypotonie verursachen.

Opioide können zu einem erhöhten Liquordruck führen, der Krampfanfälle verursachen kann. Daher sollten Opioide bei Patienten mit Kopfverletzungen, intrakraniellen Läsionen, anderen Zuständen mit möglicher Erhöhung des Liquordrucks oder Krampfanfällen in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden.

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

Eine durch Opioide verursachte Miosis, Veränderungen des Bewusstseinszustands oder 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.

Latex

Zur Herstellung der Kanülenschutzkappe wird kein Naturkautschuk (Latex) verwendet. Dennoch kann das Vorhandensein von vernachlässigbaren Spuren nicht ausgeschlossen werden, so dass ein potenzielles Risiko allergischer Reaktionen bei Personen, die allergisch gegen Naturkautschuk (Latex) sind nicht völlig ausgeschlossen werden kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Buvidal wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

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

- Naltrexon und Nalmefen: Hierbei handelt es sich um Opioid-Antagonisten, die die pharmakologischen Wirkungen von Buprenorphin blockieren können. Bei opioidabhängigen Patienten, die derzeit eine Buprenorphin-Behandlung erhalten, kann Naltrexon ein plötzliches Auftreten von anhaltenden und starken Symptomen eines Opioidentzugs auslösen. Bei Patienten, die derzeit eine Naltrexon-Behandlung erhalten, kann die gewünschte therapeutische Wirkung der Anwendung von Buprenorphin durch Naltrexon blockiert werden.
- alkoholischen Getränken oder alkoholhaltigen Arzneimitteln, da Alkohol die sedierende Wirkung von Buprenorphin verstärkt (siehe Abschnitt 4.7).
- Benzodiazepinen: Diese Kombination kann eine zentrale Atemdepression auslösen, die zum Tode führt. Daher müssen die Dosen engmaschig überwacht werden und diese Kombination in Fällen vermieden werden, bei denen ein Missbrauchsrisiko besteht. 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).
- Gabapentinoiden: Die gleichzeitige Anwendung von Buvidal und Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin) kann zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung, Koma oder Tod führen (siehe Abschnitt 4.4). Daher müssen die Dosen engmaschig überwacht werden und diese Kombination muss in Fällen vermieden werden, bei denen ein Missbrauchsrisiko besteht. Die Patienten sind zu warnen, Gabapentinoide zusammen mit diesem Arzneimittel nur wie von Ihrem Arzt verordnet einzunehmen (siehe Abschnitt 4.4).
- Serotonerge Arzneimittel 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).

- anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln: andere Opioidderivate (z. B. Methadon, Analgetika und Antitussiva), bestimmte Antidepressiva, sedative H_1-Rezeptorantagonisten, Barbiturate, andere Anxiolytika als Benzodiazepine, Antipsychotika, Clonidin und verwandte 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 (siehe Abschnitt 4.7).
- Opioidanalgetika: Es kann schwierig sein, eine ausreichende Analgesie zu erreichen, wenn Patienten, die Buprenorphin erhalten, ein Opioid-Vollagonist verabreicht wird. Die Möglichkeit der Überdosierung besteht auch mit einem Vollagonisten, insbesondere wenn versucht wird, die partiell agonistische Wirkung von Buprenorphin zu überwinden oder wenn die Plasmaspiegel von Buprenorphin sinken (siehe Abschnitt 4.4).
- Buprenorphin wird primär durch CYP3A4 zu Norbuprenorphin metabolisiert. Wechselwirkungen mit gleichzeitig angewendeten Induktoren oder Inhibitoren wurden in Untersuchungen mit transmukosalem und transdermalem Buprenorphin nachgewiesen. Buprenorphin wird auch durch UGT1A1 zu Buprenorphin-3β-Glucuronid metabolisiert.
  - CYP3A4-Inhibitoren können den Metabolismus von Buprenorphin hemmen, was zu einer erhöhten C_{max} und AUC von Buprenorphin und Norbuprenorphin führt. Buvidal unterliegt keinem First-Pass-Effekt und für CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Proteaseinhibitoren wie Ritonavir, Nelfinavir oder Indinavir oder Antimykotika vom Azol-Typ, z. B. Ketoconazol oder Itraconazol, oder Makrolidantibiotika) werden bei der gleichzeitigen Anwendung mit Buvidal geringere Auswirkungen auf den Buprenorphin-Metabolismus erwartet als bei der gleichzeitigen Anwendung mit sublingualem Buprenorphin. Bei Umstellung von sublingualem Buprenorphin auf Buvidal kann eine Überwachung der Patienten erforderlich sein, um sicherzustellen, dass die Plasmaspiegel von Buprenorphin angemessen sind.
    Patienten, die bereits Buvidal erhalten und eine Behandlung mit CYP3A4-Inhibitoren beginnen, sollten mit wöchentlichem Buvidal behandelt und auf Anzeichen und Symptome einer Überbehandlung überwacht werden. Im Gegenzug sollte ein Patient, der gleichzeitig mit Buvidal und einem CPY3A4-Inhibitor behandelt wird und die Behandlung mit dem CYP3A4-Inhibitor abbricht, auf Entzugssymptome überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
  - CYP3A4-Induktoren können den Metabolismus von Buprenorphin anregen, was zu geringeren Buprenorphin-Konzentrationen führt. Buvidal unterliegt keinem First-Pass-Effekt und für CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin oder Rifampicin) werden bei der gleichzeitigen Anwendung mit Buvidal geringere Auswirkungen auf den Buprenorphin-Metabolismus erwartet als bei der gleichzeitigen Anwendung mit sublingualem Buprenorphin. Bei Umstellung von sublingualem Buprenorphin auf Buvidal kann eine Überwachung der Patienten erforderlich sein, um sicherzustellen, dass die Plasmaspiegel von Buprenorphin angemessen sind. Patienten, die bereits Buvidal erhalten und eine Behandlung mit CYP3A4-Induktoren beginnen, sollten mit wöchentlichem Buvidal behandelt und auf Anzeichen und Symptome eines Entzugs überwacht werden. Im Gegenzug sollte ein Patient, der gleichzeitig mit Buvidal und einem CPY3A4-Induktor behandelt wird und die Behandlung mit dem CYP3A4-Induktor abbricht, auf Symptome einer Überbehandlung überwacht werden.
  - UGT1A1-Inhibitoren können die systemische Buprenorphin-Exposition beeinflussen.
- Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI): Verstärkung der Wirkung von Opioiden, basierend auf der Erfahrung mit Morphin.
- Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin und Anticholinergika oder Arzneimitteln mit anticholinerger Wirkung (z. B. trizyklische Antidepressiva, Antihistaminika, Antipsychotika, Muskelrelaxantien, Antiparkinson-Arzneimitteln) kann zu verstärkten anticholinergen Nebenwirkungen führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Daten zur Anwendung von Buprenorphin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben keine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Buprenorphin sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus überwiegt.

Gegen Ende der Schwangerschaft kann Buprenorphin auch nach kurzer Anwendungsdauer eine Atemdepression beim Neugeborenen hervorrufen. Eine Langzeitanwendung während der letzten drei Schwangerschaftsmonate kann zu einem Entzugssyndrom beim Neugeborenen führen (z. B. Hypertonus, neonataler Tremor, neonatale Agitation, Myoklonus oder Konvulsionen). 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 nach der Geburt mehrere Tage lang überwacht werden, um dem Risiko einer Atemdepression oder eines Entzugssyndroms beim Neugeborenen vorzubeugen.

Stillzeit

Buprenorphin und seine Metabolite werden in die Muttermilch ausgeschieden. Buvidal sollte während der Stillzeit mit Vorsicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine oder begrenzte Daten zu den Auswirkungen von Buprenorphin auf die menschliche Fertilität vor.
Auswirkungen auf die Fertilität bei Tieren wurden nicht beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Buprenorphin hat geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, wenn es bei opioidabhängigen Patienten angewendet wird. Buprenorphin kann Benommenheit, Schwindel oder eine Beeinträchtigung des Denkens verursachen, insbesondere bei Einleitung der Behandlung 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).

Der Patient sollte davor gewarnt werden, Fahrzeuge zu führen oder gefährliche Maschinen zu bedienen, während er dieses Arzneimittel erhält, bis bekannt ist, welche Auswirkungen dieses Arzneimittel auf den Patienten hat. Der behandelnde Arzt sollte jeweils eine individuelle Empfehlung erteilen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Buprenorphin sind Kopfschmerzen, Übelkeit, Hyperhidrosis, Schlaflosigkeit, Arzneimittelentzugssyndrom und Schmerzen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 2 sind die für Buprenorphin, einschließlich Buvidal, berichteten Nebenwirkungen dargestellt. Die folgenden Begriffe und Häufigkeiten finden Anwendung: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 2 auf Seite 5

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle
In einer doppelblinden Wirksamkeitsstudie der Phase 3 wurden bei 36 (16,9 %) der 213 Patienten (5 % der verabreichten Injektionen) in der Behandlungsgruppe mit Buvidal Nebenwirkungen an der Injektionsstelle beobachtet. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Schmerzen an der Injektionsstelle (8,9 %), Pruritus an der Injektionsstelle (6,1 %) und Erythem an der Injektionsstelle (4,7 %). Die Reaktionen an der Injektionsstelle waren alle von leichter oder mittelschwerer Ausprägung und die meisten Ereignisse waren vorübergehend.

Während der Anwendung von Buvidal nach der Markteinführung wurde über Neben-

Tabelle 2. Nebenwirkungen, aufgelistet nach Körpersystem				
Systemorganklasse	**Sehr häufig**	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Nicht bekannt**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Infektion Influenza Pharyngitis Rhinitis	Zellulitis an der Injektionsstelle	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Lymphadenopathie		
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit		
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Angstgefühl Agitiertheit Depressionen Feindseligkeit Nervosität Abnormes Denken Paranoia Medizinische Abhängigkeit		Halluzinationen Euphorische Stimmung
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Somnolenz Schwindel Migräne Parästhesie Synkope Tremor Hypertonie Sprachstörungen		
Augenerkrankungen		Tränenflussstörung Mydriasis Miosis		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo	
Herzerkrankungen		Palpitationen		
Gefäßerkrankungen		Vasodilatation Hypotonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten Dyspnoe Gähnen Asthma Bronchitis		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Verstopfung Erbrechen Abdominalschmerzen Flatulenz Dyspepsie Mundtrockenheit Durchfall Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Leber- und Gallenerkrankungen			Erhöhte Alanin-Aminotransferase Erhöhte Aspartat-Aminotransferase Erhöhte Leberenzyme	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Hautausschlag Pruritus Urtikaria	Makulöser Ausschlag	Erythem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie Rückenschmerzen Myalgie Muskelspasmen Nackenschmerzen Knochenschmerzen		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Harnretention

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung der Tabelle

Tabelle 2. Nebenwirkungen, aufgelistet nach Körpersystem				
Systemorganklasse	**Sehr häufig**	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Nicht bekannt**
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Dysmenorrhoe		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Hyperhidrosis Arzneimittelentzugssyndrom Schmerzen	Schmerzen an der Injektionsstelle Juckreiz an der Injektionsstelle Erythem an der Injektionsstelle Schwellung an der Injektionsstelle Reaktionen an der Injektionsstelle Verhärtung an der Injektionsstelle Raumforderung an der Injektionsstelle Peripheres Ödem Asthenie Unwohlsein Fieber Schüttelfrost Neonatales Arzneimittelentzugssyndrom Schmerzen im Brustkorb	Entzündung an der Injektionsstelle Bluterguss an der Injektionsstelle Urtikaria an der Injektionsstelle	Abszess an der Injektionsstelle Ulzeration an der Injektionsstelle Nekrose an der Injektionsstelle
Untersuchungen		Abnorme Leberfunktionstests		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Durch Eingriff bedingter Schwindel	

wirkungen an der Injektionsstelle wie Abszesse, Ulzerationen und Nekrosen berichtet.

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Buprenorphin kann, auch in therapeutischen Dosen, zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen. Das Risiko für eine Arzneimittelabhängigkeit kann je nach individuellen Risikofaktoren des Patienten, Dosierung und Dauer der Opioidbehandlung variieren (siehe Abschnitt 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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Behandlung

Es sollten allgemeine supportive Maßnahmen eingeleitet werden, u. a. eine engmaschige Kontrolle der Atem- und Herzfunktionen des Patienten. Eine symptomatische Behandlung der Atemdepression, die intensivmedizinischen Standardmaßnahmen folgt, ist einzuleiten. Freie Atemwege und eine unterstützende oder kontrollierte Beatmung müssen sichergestellt werden. Der Patient sollte in eine Umgebung gebracht werden, die mit einer kompletten Ausstattung zur Wiederbelebung ausgerüstet ist. Bei Erbrechen sind Vorkehrungen zur Vermeidung einer Aspiration zu treffen. 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.

Bei der Festlegung der Behandlungsdauer, die zur Behebung der Wirkungen einer Überdosis erforderlich ist, sollte die lange Wirkdauer von Buprenorphin und die verlängerte Freisetzung von Buvidal berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.4). Naloxon kann schneller als Buprenorphin ausgeschieden werden, was zu einem erneuten Auftreten der zuvor kontrollierten Symptome der Buprenorphin-Überdosis führen kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Mittel für das Nervensystem, Mittel zur Behandlung der Opiatabhängigkeit, ATC-Code: N07BC01

Wirkmechanismus

Buprenorphin ist ein partieller Opioid-Agonist/Antagonist, der an die μ (My) und κ (Kappa)-Opioidrezeptoren des Gehirns bindet. Seine Wirksamkeit in der Erhaltungstherapie mit Opioiden beruht auf seiner Fähigkeit, sich langsam reversibel an die μ-Opioidrezeptoren zu binden, wodurch das Bedürfnis von Patienten mit Opioid-Abhängigkeit nach illegalen Opioiden über einen längeren Zeitraum minimiert werden kann.

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

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Buvidal bei der Behandlung von Opioid-Abhängigkeit wurden in einer randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Doppel- Dummy-Zulassungsstudie der Phase 3 mit flexibler Dosis bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Opioid-Abhängigkeit nachgewiesen. In dieser Studie wurden 428 Patienten in eine von zwei Behandlungsgruppen randomisiert. Patienten in der Buvidal-Gruppe (n = 213) erhielten während der ersten 12 Wochen wöchentliche Injektionen (16 mg

bis 32 mg), gefolgt von monatlichen Injektionen (64 mg bis 160 mg) während der letzten 12 Wochen sowie tägliche Dosen von sublingualen Placebotabletten während des gesamten Behandlungszeitraums. Patienten in der sublingualen Buprenorphin/Naloxon-Gruppe (n = 215) erhielten während der ersten 12 Wochen wöchentliche Placebo-Injektionen, gefolgt von monatlichen Placebo-Injektionen während der letzten 12 Wochen sowie tägliche Dosen von sublingualen Buprenorphin/Naloxon-Tabletten während des gesamten Behandlungszeitraums (8 mg bis 24 mg während der ersten 12 Wochen und 8 mg bis 32 mg während der letzten 12 Wochen). Während der 12 Wochen mit monatlichen Injektionen konnten die Patienten in beiden Gruppen, falls erforderlich, eine zusätzliche wöchentliche Dosis Buvidal 8 mg pro Monat erhalten. Patienten nahmen während der ersten 12 Wochen 12 wöchentliche Termine und während der letzten 12 Wochen 6 Termine wahr (3 geplante monatliche Termine und 3 zufällige Termine zur toxikologischen Urinuntersuchung). Bei jedem Termin wurden die Wirksamkeits- und Sicherheitsmessgrößen beurteilt.

Von den 428 randomisierten Patienten schlossen 69,0 % (147/213) der Patienten in der Buvidal-Behandlungsgruppe und 72,6 % (156/215) der Patienten in der sublingualen Buprenorphin/Naloxon-Behandlungsgruppe den 24-wöchigen Behandlungszeitraum ab.

Die Studie erreichte den primären Endpunkt der Nichtunterlegenheit, dem mittleren prozentualen Anteil von Urinproben, die während den Behandlungswochen 1 bis 24 in der Buvidal-Behandlungsgruppe im Vergleich zur sublingualen Buprenorphin/Naloxon-Gruppe negativ für illegale Opioide waren (Tabelle 3).

Überlegenheit von Buvidal im Vergleich zu sublingualem Buprenorphin/Naloxon (vorab festgelegte Testfolge) wurde für den sekundären Endpunkt (kumulative Verteilungsfunktion (CDF) von Opioid-negativen Proben während der Behandlungswochen 4 bis 24) erreicht (Tabelle 3).

Siehe Tabelle 3

Es wurde eine offene Langzeit-Sicherheitsstudie der Phase 3 mit flexibler Dosierung von wöchentlichem und monatlichem Buvidal über 48 Wochen durchgeführt. In die Studie wurden insgesamt 227 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Opioid-Abhängigkeit aufgenommen, von denen 190 Patienten von sublingualem Buprenorphin (mit oder ohne Naloxon) umgestellt wurden und 37 Patienten, die erstmalig mit Buprenorphin behandelt wurden. Während des 48wöchigen Behandlungszeitraums konnten Patienten zwischen wöchentlichen und monatlichen Injektionen von Buvidal sowie zwischen den Dosen (8 mg bis 32 mg wöchentlichen Buvidals und 64 mg bis 160 mg monatlichen Buvidals-) gemäß klinischer Beurteilung durch den Arzt wechseln.

Bei Patienten, die von sublingualem Buprenorphin umgestellt wurden, betrug der prozentuale Anteil der Patienten, deren Urinproben negativ für illegale Opioide waren, 78,8 % bei Baseline und 84,0 % am Ende des 48-wöchigen Behandlungszeitraums. Bei den erstmalig behandelten Patienten betrug der prozentuale Anteil der Patienten, deren Urinproben negativ für illegale Opioide waren, 0,0 % bei Baseline und 63,0 % am Ende des 48-wöchigen Behandlungszeitraums. Insgesamt schlossen 156 Patienten (68,7 %) den 48-wöchigen Behandlungszeitraum ab.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Monatliches Buvidal

Resorption

Nach Injektion erhöht sich die Plasmakonzentration von Buprenorphin mit einer medianen Dauer von ca. 6 – 10 Stunden bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}). Buvidal hat eine vollständige absolute Bioverfügbarkeit. Die Steady-State-Exposition wird mit der vierten monatlichen Dosis erreicht.

Im Dosisintervall 64 mg bis 160 mg wird ein dosisproportionaler Anstieg der Gesamtexposition beobachtet.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen von Buprenorphin beträgt ca. 1 900 l. Buprenorphin liegt zu ca. 96 % proteingebunden vor, primär an Alpha- und Betaglobulin.

Biotransformation und Elimination

Buprenorphin wird oxidativ durch 14-N-Dealkylierung zu N-Dealkylbuprenorphin (auch bekannt als Norbuprenorphin) über Cytochrom P450 CYP3A4 und durch Glukuronidierung des Stammmoleküls und des dealkylierten Metaboliten metabolisiert. Norbuprenorphin ist ein μ-Opioidagonist- mit einer schwachen intrinsischen Aktivität.

Subkutane Anwendung von Buvidal führt aufgrund der Vermeidung eines First-Pass-Metabolismus zu signifikant geringeren Plasmakonzentrationen des Norbuprenorphin-Metaboliten im Vergleich zur Anwendung von sublingualem Buprenorphin.

Die Elimination von Buprenorphin aus Buvidal wird durch die Freisetzungsrate begrenzt, mit einer terminalen Halbwertszeit von 19 bis 25 Tagen.

Buprenorphin wird nach biliärer Exkretion der glukuronidierten Metaboliten (zu 70 %) über die Fäzes ausgeschieden. Der Rest wird über den Urin ausgeschieden. Die Gesamt-Clearance von Buprenorphin beträgt ca. 68 l/h.

Die Elimination von Buprenorphin aus Buvidal wird durch die Freisetzungsrate begrenzt, mit einer terminalen Halbwertszeit von 19 bis 25 Tagen.

Buprenorphin wird nach biliärer Exkretion der glukuronidierten Metaboliten (zu 70 %) primär über die Fäzes ausgeschieden. Der Rest wird über den Urin ausgeschieden. Die Gesamt-Clearance von Buprenorphin beträgt ca. 68 l/h.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten zu älteren Patienten (> 65 Jahre) vor.

Nierenfunktionsstörung

Die renale Elimination spielt bei der Gesamt-Clearance von Buprenorphin eine relativ geringe Rolle (≈ 30 %). Ausgehend von der Nierenfunktion ist keine Dosismodifikation erforderlich. Vorsicht ist jedoch bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Leberfunktionsstörung

Tabelle 4 fasst die Ergebnisse einer klinischen Studie zusammen, bei der die Exposition zu Buprenorphin nach Anwendung von Buprenorphin/Naloxon 2,0/0,5 mg als Sublingualtablette an gesunde Probanden und an Probanden mit unterschiedlich ausgeprägten Leberfunktionsstörungen bestimmt wurde.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 8

Insgesamt wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ein Buprenorphin-Anstieg im Blutplasma um das Dreifache verzeichnet (siehe Abschnitt 4.2, 4.3 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten zu Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren) vor. Simulierte Daten zur Buprenorphin-Exposition bei Jugendlichen im Alter von

Tabelle 3. Wirksamkeitsvariablen in einer randomisierten, doppelblinden, aktivkontrollierten Doppel-Dummy-Zulassungsstudie der Phase 3 mit flexibler Dosis bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Opioid-Abhängigkeit

Wirksamkeitsvariable	Statistik	Buvidal	SL-BPN/NX	Behandlungsunterschied (%)[a] (95 % KI)	p-Wert
Prozentualer Anteil der Urinproben, die negativ für illegale Opioide sind	N	213	215		
	LS-Mittelwert (%) (SF)	35,1 (2,48)	28,4 (2,47)	6,7	< 0,001
	(95 % KI)	30,3 – 40,0	23,5 – 33,3	–0,1 – 13,6	
CDF des prozentualen Anteils der Urinproben, die in den Wochen 4 – 24 negativ für illegale Opioide sind	N	213	215		
	Median	26,7	6,7	-	0,008[b]

CDF = kumulative Verteilungsfunktion, KI = Konfidenzintervall, LS = kleinste Quadrate, SF = Standardfehler, SL-BPN/NX = sublinguales Buprenorphin/Naloxon

[a] Differenz = Buvidal – SL-BPN/NX.

[b] Der p-Wert galt für Überlegenheit

Tabelle 4. Auswirkungen von Leberfunktionsstörungen (Veränderung im Vergleich zu gesunden Probanden) auf die Pharmakokinetik nach sublingualer Anwendung von Buprenorphin und Naloxon (2,0/0,5 mg) bei gesunden Probanden und bei Probanden mit unterschiedlich ausgeprägten Leberfunktionsstörungen

Pharmakokinetische 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 mit gesunder Kontrollgruppe	1,6-fache Erhöhung	2,8-fache Erhöhung

16 Jahren zeigen sowohl mit wöchentlich als auch mit monatlich angewendetem Buvidal eine geringere C_{max} und AUC im Vergleich zu den Werten bei Erwachsenen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute Toxizität von Buprenorphin wurde bei Mäusen und Ratten nach oraler und parenteraler (intravenös, intraperitoneal) Anwendung bestimmt. Nebenwirkungen beruhten auf der bekannten pharmakologischen Aktivität von Buprenorphin.

Buprenorphin zeigte geringe Gewebe- und biochemische Toxizitäten, wenn es für einen Monat subkutan an Beagle, für einen Monat oral an Rhesusaffen und für sechs Monate intramuskulär an Ratten und Paviane verabreicht wurde.

Studien zur Teratogenität und zur Reproduktionstoxikologie an Ratten und Kaninchen mit intramuskulärer Anwendung kamen zu dem Schluss, dass Buprenorphin nicht embryotoxisch oder teratogen ist und keine ausgeprägten Auswirkungen auf das Entwöhnungspotential hat. Bei Ratten traten keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität und allgemeine Reproduktionsfunktion auf. Untersuchungen zur chronischen Toxizität des für Buvidal verwendeten Vehikels bei Ratten und Hunden ließen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

(3-sn-Phosphatidyl)cholin (aus Sojabohnen)
Glyceroldioleat
N-Methylpyrrolidon (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine 1-ml-Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit Kolbenstopfen (Fluorpolymer-beschichteter Bromobutyl-Kautschuk) mit Kanüle (1/2-Inch, 23-G, 12 mm) und Kanülenschutzkappe (Styrol-Butadien-Kautschuk). Die Fertigspritze ist in einer Sicherheitsvorrichtung zum Schutz vor Kanülenstichen nach der Injektion montiert. Die Kanülenschutzkappe der Sicherheitsspritze kann Naturkautschuk (Latex) enthalten.

Packungsgrößen:

Eine Packung enthält 1 Fertigspritze mit Stopfen, Kanüle, Kanülenschutzkappe, Sicherheitsvorrichtung und 1 Kolbenstange.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Wichtige Informationen

- Die Injektion muss in subkutanes Gewebe erfolgen.
- Intravaskuläre, intramuskuläre und intradermale Anwendung muss vermieden werden.
- Darf nicht verwendet werden, wenn die Sicherheitsspritze oder die Verpackung beschädigt ist.
- Die Kanülenschutzkappe der Spritze kann Kautschuklatex enthalten, der bei latexempfindlichen Personen allergische Reaktionen hervorrufen kann.
- Handhaben Sie die Sicherheitsspritze mit Vorsicht, um einen Kanülenstich zu vermeiden. Die Sicherheitsspritze verfügt über einen Kanülenschutzmechanismus, der am Ende der Injektion aktiviert wird. Entfernen Sie die Kanülenschutzkappe nicht von der Sicherheitsspritze, ehe Sie zur Injektion bereit sind. Stecken Sie die Kanülenschutzkappe niemals wieder auf die Kanüle, nachdem sie einmal entfernt wurde.
- Entsorgen Sie die Sicherheitsspritze sofort nach dem Gebrauch. Verwenden Sie die Sicherheitsspritze nicht nochmals.

Die vollständigen Hinweise zur Anwendung entnehmen Sie bitte der Packungsbeilage.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Camurus AB
Rydbergs torg 4
SE-224 84 Lund
Schweden
medicalinfo@camurus.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Buvidal Depot-Injektionslösung (monatlich)
EU/1/18/1336/005 [64 mg Buprenorphin/ 0,18 ml]
EU/1/18/1336/006 [96 mg Buprenorphin/ 0,27 ml]
EU/1/18/1336/007 [128 mg Buprenorphin/ 0,36 ml]
EU/1/18/1336/009 [160 mg Buprenorphin/ 0,45 ml]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. November 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. Juli 2023

10. STAND DER INFORMATION

07.03.2025

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

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt