

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Buvidal 8 mg Depot-Injektionslösung
Buvidal 16 mg Depot-Injektionslösung
Buvidal 24 mg Depot-Injektionslösung
Buvidal 32 mg Depot-Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

8 mg Depot-Injektionslösung
Jede Fertigspritze enthält 8 mg Buprenorphin

16 mg Depot-Injektionslösung
Jede Fertigspritze enthält 16 mg Buprenorphin

24 mg Depot-Injektionslösung
Jede Fertigspritze enthält 24 mg Buprenorphin

32 mg Depot-Injektionslösung
Jede Fertigspritze enthält 32 mg Buprenorphin

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Die Stärken 8 mg, 16 mg, 24 mg und 32 mg enthalten geringe Mengen Ethanol (Alkohol), weniger als 100 mg pro Dosis.

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

Tabelle 1. Übliche tägliche Behandlungsdosen mit sublingualen 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

Patienten können von 26-32 mg sublingualen 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 1. 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.

Beendigung der Behandlung

Wenn die Buvidal-Behandlung beendet wird, müssen die Depot-Eigenschaften und beim Patienten aufgetretene Entzugssymptome berücksichtigt werden, 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 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 Leberfunktionsstörung und Nierenfunktionsstörung 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 zum Beispiel intravenöse Injektion würde 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. 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. Zu pharmakokinetischen Eigenschaften, siehe Abschnitt 5.2 und zu Beendigung der Behandlung, siehe Abschnitt 4.2.

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, Gabapentinen (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).

Abhängigkeit

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

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 Leberfunktionsstörung 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 Abschnitt 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 Arzneimitteln, 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.

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:

- 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).
- Gabapentinoide: Diese Kombination kann eine Atemdepression auslösen, die zum Tode führt. 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 (wie Pregabalin und Gabapentin) zusammen mit diesem Arzneimittel nur wie von Ihrem Arzt verordnet einzunehmen (siehe Abschnitt 4.4).
- alkoholischen Getränken oder alkoholhaltigen Arzneimitteln, da Alkohol die sedierende Wirkung von Buprenorphin verstärkt (siehe Abschnitt 4.7).
- anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln: andere Opioidderivate (z. B. Methadon, Analgetika und Antitussiva), bestimmte Antidepressiva, sedative H₁-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).
- 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.

- Buprenorphin wird primär durch CYP3A4 zu Norbuprenorphin metabolisiert. Die Wirkungen auf die Buprenorphin-Exposition bei Patienten, die mit Buvidal behandelt werden, wurden nicht untersucht. Wechselwirkungen mit gleichzeitig angewendeten Induktoren oder Inhibitoren wurden in Untersuchungen mit transmukosalem und transdermalem Buprenorphin nachgewiesen. Buprenorphin wird auch durch UGT1A1 zu Buprenorphin-3 β -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 CYP3A4-Inhibitor behandelt wird und die Behandlung mit dem CYP3A4-Inhibitor abbricht, auf Entzugssymptome überwacht werden.
 - 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 CYP3A4-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.
- 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).

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. Buvival 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 Buvival, berichteten Nebenwirkungen dargestellt. Die folgenden Begriffe und Häufigkeiten finden Anwendung: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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	

Tabelle 2. Nebenwirkungen, aufgelistet nach Körpersystem				
Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag Pruritus Urtikaria	Makulöser Ausschlag	Erythem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthralgie Rückenschmerzen Myalgie Muskelspasmen Nackenschmerzen Knochenschmerzen		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Harnretention
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	
Untersuchungen		Abnorme Leberfunktionstests		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Durch Eingriff bedingter Schwindel	

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.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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 Buprenorphin 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 (μ) 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).

Tabelle 3. Wirksamkeitsvariablen in einer randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten 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

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 48-wöchigen 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

Wöchentliches Buvidal

Resorption

Nach Injektion erhöht sich die Plasmakonzentration von Buprenorphin mit einer medianen Dauer von ca. 24 Stunden bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}). Buvidal hat eine vollständige absolute Bioverfügbarkeit. Die Steady-State-Exposition wird mit der vierten wöchentlichen Dosis erreicht.

Im Dosisintervall 8 mg bis 32 mg wird ein dosisproportionaler Anstieg der Exposition beobachtet.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen von Buprenorphin beträgt ca. 1900 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 Stammoleküls 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 Freisetzungsrates begrenzt, mit einer terminalen Halbwertszeit von 3 bis 5 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.

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 ($\approx 30\%$). Ausgehend von der Nierenfunktion ist keine Dosismodifikation erforderlich. Vorsicht ist jedoch bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung geboten (siehe Abschnitt 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.

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

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 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

Buvidal 8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg

(3-sn-Phosphatidyl)cholin (aus Sojabohnen)

Glyceroldioleat

Ethanol

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 Kautschuklatex enthalten, der bei latexempfindlichen Personen allergische Reaktionen hervorrufen kann.

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, bevor 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.

Vor der Anwendung

Teile der Sicherheitsspritze:

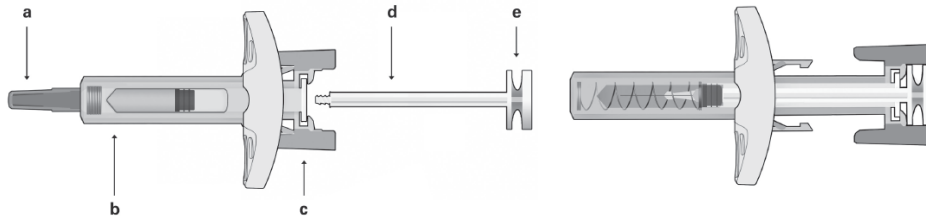


Abbildung 1: Sicherheitsspritze: Vor der Anwendung
a) Kanülenschutzkappe, b) Spritzenschutzkörper, c) Spritzenschutzflügel, d) Kolben, e) Kolbenkopf

Sicherheitsspritze: Nach der Anwendung (mit aktiviertem Kanülenschutzmechanismus)

Beachten Sie, dass das kleinste Injektionsvolumen im Sichtfenster kaum noch sichtbar ist, da die Feder der Sicherheitsvorrichtung einen Teil des Glaszylinders in der Nähe der Kanüle „abdeckt“.

Anwendung (siehe auch Abschnitt 4.2)

- Nehmen Sie die Spritze aus dem Umkarton: Halten Sie die Spritze beim Herausnehmen am Spritzenschutzkörper.
- Während Sie die Spritze an der Kanülenschutzkappe festhalten, führen Sie die Kolbenstange in den Kolbenstopfen, indem Sie die Kolbenstange vorsichtig im Uhrzeigersinn drehen, bis diese fest sitzt (siehe Abbildung 2).

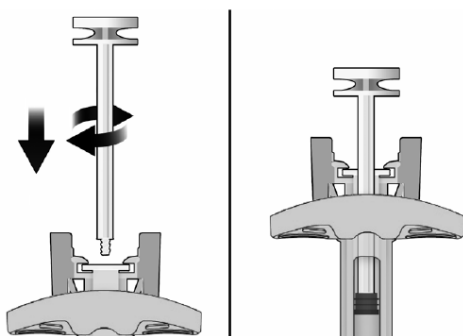


Abbildung 2: Vorher

Nachher

- Untersuchen Sie die Sicherheitsspritze genau:
 - Verwenden Sie die Sicherheitsspritze nach dem auf dem Umkarton oder dem Spritzenetikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr.
 - Eine kleine Luftblase kann sichtbar sein, das ist normal.
 - Die Flüssigkeit muss klar sein. Verwenden Sie die Sicherheitsspritze nicht, wenn die Flüssigkeit sichtbare Partikel enthält oder trübe ist.

- Wählen Sie die Injektionsstelle aus. Es sollte eine Rotation der Injektionen zwischen den Bereichen am Gesäß, Oberschenkel, Bauch oder Oberarm erfolgen (siehe Abbildung 3), mit mindestens 8 Wochen vor erneuter Injektion in eine zuvor verwendete Injektionsstelle. Vermeiden Sie Injektionen in die Taille oder innerhalb von 5 cm um den Nabel.

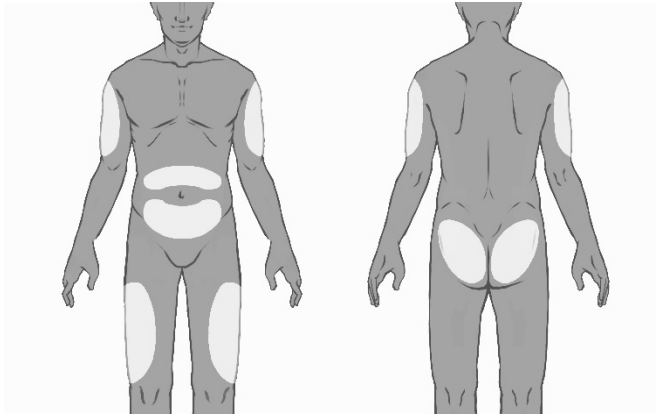


Abbildung 3:

- Ziehen Sie Handschuhe an und reinigen Sie die Injektionsstelle in einer kreisförmigen Bewegung mit einem Alkoholtupfer (nicht in der Packung enthalten). Berühren Sie vor der Injektion den gereinigten Bereich nicht mehr.
- Während Sie die Sicherheitspritze am Spritzenschutzkörper festhalten (siehe Abbildung 4), ziehen Sie die Kanülenschutzkappe vorsichtig gerade ab. Entsorgen Sie die Kanülenschutzkappe sofort (niemals die Kanülenschutzkappe wieder aufsetzen). Ein Flüssigkeitstropfen kann am Ende der Kanüle sichtbar sein. Das ist normal.

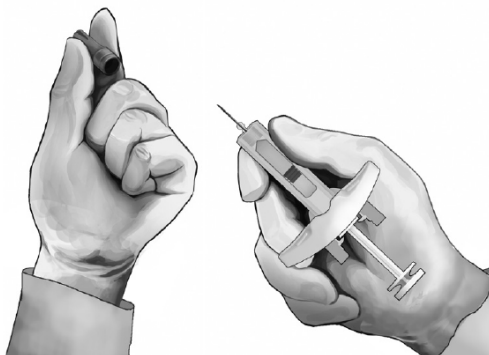


Abbildung 4:

- Drücken Sie die Haut an der Injektionsstelle zwischen Daumen und Finger zusammen wie gezeigt (Abbildung 5).
- Halten Sie die Sicherheitspritze wie gezeigt und führen Sie die Kanüle in einem Winkel von ca. 90° ein (siehe Abbildung 5). Drücken Sie die Kanüle vollständig hinein.

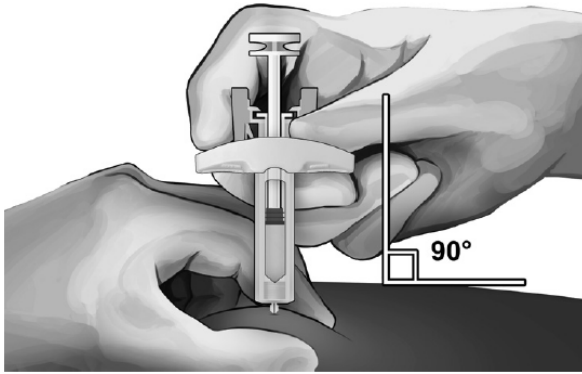


Abbildung 5:

- Während Sie die Spritze halten wie gezeigt (siehe Abbildung 6), drücken Sie den Kolben langsam herunter, bis der Kolbenkopf zwischen den Spritzenflügeln einhakt und die Lösung vollständig injiziert ist.

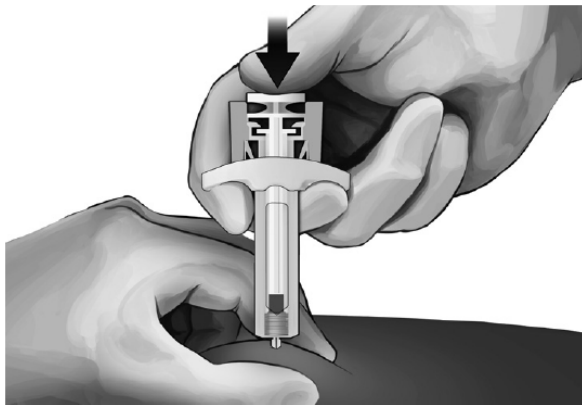


Abbildung 6:

- Ziehen Sie die Kanüle behutsam aus der Haut. Es wird empfohlen, den Kolben vollständig gedrückt zu halten, während die Kanüle vorsichtig, gerade aus der Injektionsstelle herausgezogen wird (siehe Abbildung 7).

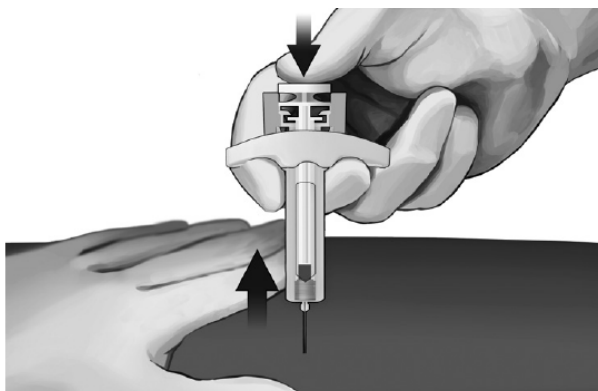


Abbildung 7:

- Sobald die Kanüle vollständig herausgezogen wurde, nehmen Sie langsam den Daumen vom Kolben und lassen Sie den Spritzenschutz die herausstehende Kanüle automatisch abdecken (siehe Abbildung 8). An der Injektionsstelle kann sich eine kleine Menge Blut befinden, wischen Sie diese ggf. mit einem Wattebausch oder Verbandmull ab.



Abbildung 8:

Entsorgung der Spritze

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Camurus AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Schweden
Telefon-Nr.: +800 2577 2577

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Buvidal Depot-Injektionslösung (wöchentlich)

EU/ 1/18/1336/001 [8 mg Buprenorphin/0,16 ml]
EU/ 1/18/1336/002 [16 mg Buprenorphin/0,32 ml]
EU/ 1/18/1336/003 [24 mg Buprenorphin/0,48 ml]
EU/ 1/18/1336/004 [32 mg Buprenorphin/0,64 ml]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. November 2018

10. STAND DER INFORMATION

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

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

64 mg Depot-Injektionslösung

Jede Fertigspritze enthält 64 mg Buprenorphin

96 mg Depot-Injektionslösung

Jede Fertigspritze enthält 96 mg Buprenorphin

128 mg Depot-Injektionslösung

Jede Fertigspritze enthält 128 mg Buprenorphin

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

Tabelle 1. Übliche tägliche Behandlungsdosen mit sublingualen 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

Patienten können von 26-32 mg sublingualen 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.

Beendigung der Behandlung

Wenn die Buvidal-Behandlung beendet wird, müssen die Depot-Eigenschaften und beim Patienten aufgetretene Entzugssymptome berücksichtigt werden, 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 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 Leberfunktionsstörung und Nierenfunktionsstörung 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. 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. Zu pharmakokinetischen Eigenschaften siehe Abschnitt 5.2 und zu Beendigung der Behandlung siehe Abschnitt 4.2.

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, Gabapentinen (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).

Abhängigkeit

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

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 Leberfunktionsstörung 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.

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:

- 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).
- Gabapentinen: Diese Kombination kann eine Atemdepression auslösen, die zum Tode führt. 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, Gabapentine (wie Pregabalin und Gabapentin) zusammen mit diesem Arzneimittel nur wie von Ihrem Arzt verordnet einzunehmen (siehe Abschnitt 4.4).
- alkoholischen Getränken oder alkoholhaltigen Arzneimitteln, da Alkohol die sedierende Wirkung von Buprenorphin verstärkt (siehe Abschnitt 4.7).
- anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln: andere Opioidderivate (z. B. Methadon, Analgetika und Antitussiva), bestimmte Antidepressiva, sedative H₁-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).
- 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.
- Buprenorphin wird primär durch CYP3A4 zu Norbuprenorphin metabolisiert. Die Wirkungen auf die Buprenorphin-Exposition bei Patienten, die mit Buvidal behandelt werden, wurden nicht untersucht. Wechselwirkungen mit gleichzeitig angewendeten Induktoren oder Inhibitoren

wurden in Untersuchungen mit transmukosalem und transdermalem Buprenorphin nachgewiesen. Buprenorphin wird auch durch UGT1A1 zu Buprenorphin-3 β -Glucuronid metabolisiert.

- CYP3A4-Inhibitoren können den Metabolismus von Buprenorphin hemmen, was zu einer erhöhten C_{max} und AUC von Buprenorphin und Norbuprenorphin führt. Buprenorphin 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 Buprenorphin geringere Auswirkungen auf den Buprenorphin-Metabolismus erwartet als bei der gleichzeitigen Anwendung mit sublingualem Buprenorphin. Bei Umstellung von sublingualem Buprenorphin auf Buprenorphin kann eine Überwachung der Patienten erforderlich sein, um sicherzustellen, dass die Plasmaspiegel von Buprenorphin angemessen sind.
Patienten, die bereits Buprenorphin erhalten und eine Behandlung mit CYP3A4-Inhibitoren beginnen, sollten mit wöchentlichem Buprenorphin behandelt und auf Anzeichen und Symptome einer Überbehandlung überwacht werden. Im Gegenzug sollte ein Patient, der gleichzeitig mit Buprenorphin und einem CYP3A4-Inhibitor behandelt wird und die Behandlung mit dem CYP3A4-Inhibitor abbricht, auf Entzugssymptome überwacht werden.
- CYP3A4-Induktoren können den Metabolismus von Buprenorphin anregen, was zu geringeren Buprenorphin-Konzentrationen führt. Buprenorphin unterliegt keinem First-Pass-Effekt und für CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin oder Rifampicin) werden bei der gleichzeitigen Anwendung mit Buprenorphin geringere Auswirkungen auf den Buprenorphin-Metabolismus erwartet als bei der gleichzeitigen Anwendung mit sublingualem Buprenorphin. Bei Umstellung von sublingualem Buprenorphin auf Buprenorphin kann eine Überwachung der Patienten erforderlich sein, um sicherzustellen, dass die Plasmaspiegel von Buprenorphin angemessen sind. Patienten, die bereits Buprenorphin erhalten und eine Behandlung mit CYP3A4-Induktoren beginnen, sollten mit wöchentlichem Buprenorphin behandelt und auf Anzeichen und Symptome eines Entzugs überwacht werden. Im Gegenzug sollte ein Patient, der gleichzeitig mit Buprenorphin und einem CYP3A4-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.
- 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).

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

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		

Tabelle 2. Nebenwirkungen, aufgelistet nach Körpersystem				
Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
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	
Herzkrankungen		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 Unterhautzellgewebes		Hautausschlag Pruritus Urtikaria	Makulöser Ausschlag	Erythem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthralgie Rückenschmerzen Myalgie Muskelspasmen Nackenschmerzen		

Tabelle 2. Nebenwirkungen, aufgelistet nach Körpersystem				
Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
		Knochenschmerzen		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Harnretention
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	
Untersuchungen		Abnorme Leberfunktionstests		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Durch Eingriff bedingter Schwindel	

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.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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).

Tabelle 3. Wirksamkeitsvariablen in einer randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten 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

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. 1900 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 Freisetzungsrage 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 Freisetzungsrage 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 ($\approx 30\%$). Ausgehend von der Nierenfunktion ist keine Dosismodifikation erforderlich. Vorsicht ist jedoch bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung geboten (siehe Abschnitt 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.

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

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 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

Buvidal 64 mg, 96 mg, 128 mg, 160 mg
(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 Kautschuklatex enthalten, der bei latexempfindlichen Personen allergische Reaktionen hervorrufen kann.

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.

Vor der Anwendung

Teile der Sicherheitsspritze:

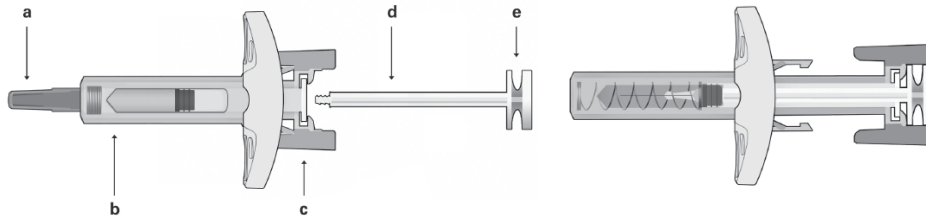


Abbildung 1: Sicherheitsspritze: Vor der Anwendung

- a) Kanülenschutzkappe,
- b) Spritzenstutzkörper,
- c) Spritzenschutzflügel, d) Kolben,
- e) Kolbenkopf

Sicherheitsspritze: Nach der Anwendung

(mit aktiviertem Kanülenschutzmechanismus)

Beachten Sie, dass das kleinste Injektionsvolumen im Sichtfenster kaum noch sichtbar ist, da die Feder der Sicherheitsvorrichtung einen Teil des Glaszylinders in der Nähe der Kanüle „abdeckt“.

Anwendung (siehe auch Abschnitt 4.2)

- Nehmen Sie die Spritze aus dem Umkarton: Halten Sie die Spritze beim Herausnehmen am Spritzenschutzkörper.
- Während Sie die Spritze an der Kanülenschutzkappe festhalten, führen Sie die Kolbenstange in den Kolbenstopfen, indem Sie die Kolbenstange vorsichtig im Uhrzeigersinn drehen, bis diese fest sitzt (siehe Abbildung 2).

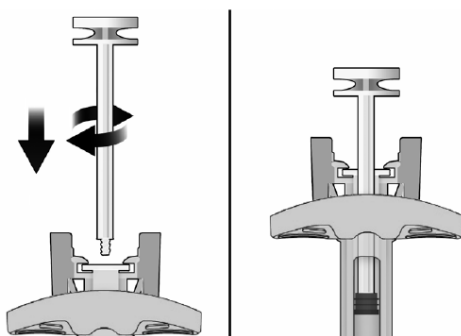


Abbildung 2: Vorher

Nachher

- Untersuchen Sie die Sicherheitsspritze genau:
 - Verwenden Sie die Sicherheitsspritze nach dem auf dem Umkarton oder dem Spritzenetikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr.
 - Eine kleine Luftblase kann sichtbar sein, das ist normal.
 - Die Flüssigkeit muss klar sein. Verwenden Sie die Sicherheitsspritze nicht, wenn die Flüssigkeit sichtbare Partikel enthält oder trübe ist.

- Wählen Sie die Injektionsstelle aus. Es sollte eine Rotation der Injektionen zwischen den Bereichen am Gesäß, Oberschenkel, Bauch oder Oberarm erfolgen (siehe Abbildung 3), mit mindestens 8 Wochen vor erneuter Injektion in eine zuvor verwendete Injektionsstelle. Vermeiden Sie Injektionen in die Taille oder innerhalb von 5 cm um den Nabel.

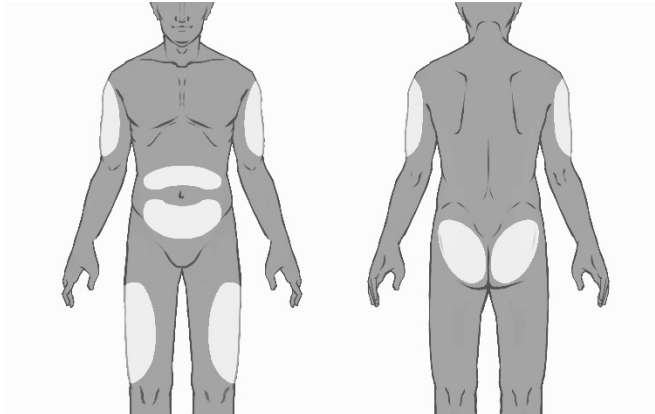


Abbildung 3:

- Ziehen Sie Handschuhe an und reinigen Sie die Injektionsstelle in einer kreisförmigen Bewegung mit einem Alkoholtupfer (nicht in der Packung enthalten). Berühren Sie vor der Injektion den gereinigten Bereich nicht mehr.
- Während Sie die Sicherheitspritze am Spritzenschutzkörper festhalten (siehe Abbildung 4), ziehen Sie die Kanülenschutzkappe vorsichtig gerade ab. Entsorgen Sie die Kanülenschutzkappe sofort (niemals eine Kanülenschutzkappe wieder aufsetzen). Ein Flüssigkeitstropfen kann am Ende der Kanüle sichtbar sein. Das ist normal.

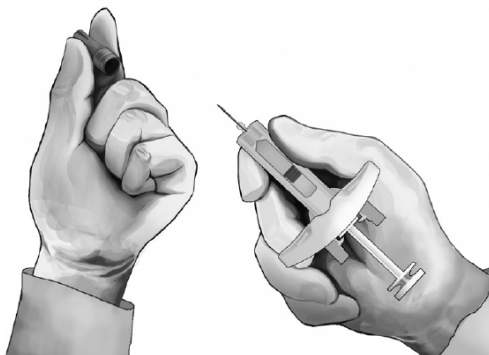


Abbildung 4:

- Drücken Sie die Haut an der Injektionsstelle zwischen Daumen und Finger zusammen wie gezeigt (Abbildung 5).
- Halten Sie die Sicherheitspritze wie gezeigt und führen Sie die Kanüle in einem Winkel von ca. 90° ein (siehe Abbildung 5). Drücken Sie die Kanüle vollständig hinein.

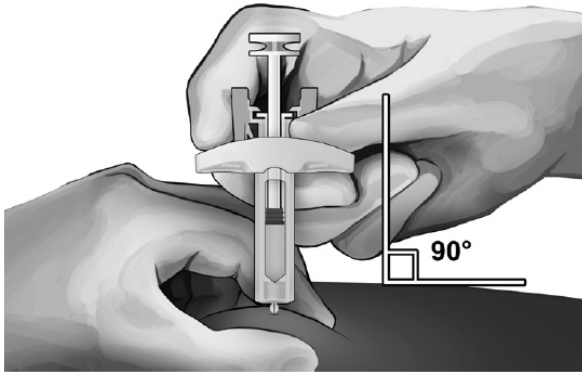


Abbildung 5:

- Während Sie die Spritze halten wie gezeigt (siehe Abbildung 6), drücken Sie den Kolben langsam herunter, bis der Kolbenkopf zwischen den Spritzenflügeln einhakt und die Lösung vollständig injiziert ist.

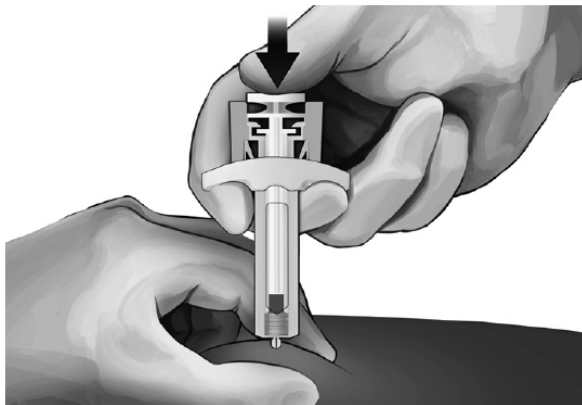


Abbildung 6:

- Ziehen Sie die Kanüle behutsam aus der Haut. Es wird empfohlen, den Kolben vollständig gedrückt zu halten, während die Kanüle vorsichtig, gerade aus der Injektionsstelle herausgezogen wird (siehe Abbildung 7).

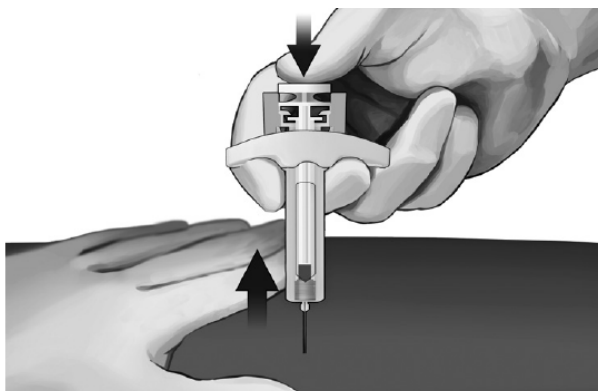


Abbildung 7:

- Sobald die Kanüle vollständig herausgezogen wurde, nehmen Sie langsam den Daumen vom Kolben und lassen Sie den Spritzenschutz die herausstehende Kanüle automatisch abdecken (siehe Abbildung 8). An der Injektionsstelle kann sich eine kleine Menge Blut befinden, wischen Sie diese ggf. mit einem Wattebausch oder Verbandmull ab.



Abbildung 8:

Entsorgung der Spritze

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Camurus AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Schweden
Telefon-Nr.: +800 2577 2577

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

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

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

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

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Rechon Life Science AB
Soldatorpsvägen 5
Limhamn
21613
Schweden

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

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

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

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

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

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON
Fertigspritze

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Buvidal 8 mg Depot-Injektionslösung
Buprenorphin

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Fertigspritze enthält 8 mg Buprenorphin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: (3-sn-Phosphatidyl)cholin (aus Sojabohnen), Glyceroldioleat, Ethanol

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Depot-Injektionslösung

1 Fertigspritze mit Sicherheitsvorrichtung und 1 Kolbenstange

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung
Einmal wöchentlich
Nur zum einmaligen Gebrauch

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Camurus AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1336/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZE

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

Buvidal 8 mg Depot-Injektionslösung
Buprenorphin
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

8 mg / 0,16 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON
Fertigspritze

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Buvidal 16 mg Depot-Injektionslösung
Buprenorphin

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Fertigspritze enthält 16 mg Buprenorphin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: (3-sn-Phosphatidyl)cholin (aus Sojabohnen), Glyceroldioleat, Ethanol

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Depot-Injektionslösung

1 Fertigspritze mit Sicherheitsvorrichtung und 1 Kolbenstange

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung
Nur zum einmaligen Gebrauch
Einmal wöchentlich

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Camurus AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1336/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZE

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

Buvidal 16 mg Depot-Injektionslösung
Buprenorphin
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

16 mg / 0,32 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON
Fertigspritze

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Buvidal 24 mg Depot-Injektionslösung
Buprenorphin

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Fertigspritze enthält 24 mg Buprenorphin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: (3-sn-Phosphatidyl)cholin (aus Sojabohnen), Glyceroldioleat, Ethanol

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Depot-Injektionslösung

1 Fertigspritze mit Sicherheitsvorrichtung und 1 Kolbenstange

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung
Nur zum einmaligen Gebrauch
Einmal wöchentlich

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Camurus AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1336/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZE

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

Buvidal 24 mg Depot-Injektionslösung
Buprenorphin
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

24 mg / 0,48 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON
Fertigspritze

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Buvidal 32 mg Depot-Injektionslösung
Buprenorphin

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Fertigspritze enthält 32 mg Buprenorphin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: (3-sn-Phosphatidyl)cholin (aus Sojabohnen), Glyceroldioleat, Ethanol

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Depot-Injektionslösung

1 Fertigspritze mit Sicherheitsvorrichtung und 1 Kolbenstange

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung
Nur zum einmaligen Gebrauch
Einmal wöchentlich

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Camurus AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1336/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZE

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

Buvidal 32 mg Depot-Injektionslösung
Buprenorphin
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

32 mg / 0,64 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON
Fertigspritze

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Buvidal 64 mg Depot-Injektionslösung
Buprenorphin

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Fertigspritze enthält 64 mg Buprenorphin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: (3-sn-Phosphatidyl)cholin (aus Sojabohnen), Glyceroldioleat, N-Methylpyrrolidon (Ph.Eur.)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Depot-Injektionslösung

1 Fertigspritze mit Sicherheitsvorrichtung und 1 Kolbenstange

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung
Nur zum einmaligen Gebrauch
Einmal monatlich

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Camurus AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1336/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZE

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

Buvidal 64 mg Depot-Injektionslösung
Buprenorphin
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

64 mg / 0,18 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON
Fertigspritze

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Buvidal 96 mg Depot-Injektionslösung
Buprenorphin

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Fertigspritze enthält 96 mg Buprenorphin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: (3-sn-Phosphatidyl)cholin (aus Sojabohnen), Glyceroldioleat, N-Methylpyrrolidon (Ph.Eur.)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Depot-Injektionslösung

1 Fertigspritze mit Sicherheitsvorrichtung und 1 Kolbenstange

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung
Nur zum einmaligen Gebrauch
Einmal monatlich

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Camurus AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1336/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZE

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

Buvidal 96 mg Depot-Injektionslösung
Buprenorphin
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

96 mg / 0,27 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON
Fertigspritze

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Buvidal 128 mg Depot-Injektionslösung
Buprenorphin

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Fertigspritze enthält 128 mg Buprenorphin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: (3-sn-Phosphatidyl)cholin (aus Sojabohnen), Glyceroldioleat, N-Methylpyrrolidon (Ph.Eur.)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Depot-Injektionslösung

1 Fertigspritze mit Sicherheitsvorrichtung und 1 Kolbenstange

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung
Nur zum einmaligen Gebrauch
Einmal monatlich

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Camurus AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1336/007

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZE

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

Buvidal 128 mg Depot-Injektionslösung
Buprenorphin
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

128 mg / 0,36 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON
Fertigspritze

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Buvidal 160 mg Depot-Injektionslösung
Buprenorphin

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Fertigspritze enthält 160 mg Buprenorphin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: (3-sn-Phosphatidyl)cholin (aus Sojabohnen), Glyceroldioleat, N-Methylpyrrolidon (Ph.Eur.)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Depot-Injektionslösung

1 Fertigspritze mit Sicherheitsvorrichtung und 1 Kolbenstange

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung
Nur zum einmaligen Gebrauch
Einmal monatlich

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Camurus AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1336/009

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZE

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

Buvidal 160 mg Depot-Injektionslösung
Buprenorphin
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

160 mg / 0,45 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Buvidal 8 mg Depot-Injektionslösung
Buvidal 16 mg Depot-Injektionslösung
Buvidal 24 mg Depot-Injektionslösung
Buvidal 32 mg Depot-Injektionslösung
Buvidal 64 mg Depot-Injektionslösung
Buvidal 96 mg Depot-Injektionslösung
Buvidal 128 mg Depot-Injektionslösung
Buvidal 160 mg Depot-Injektionslösung

Buprenorphin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Buvidal und wofür wird es angewendet?

Buvidal enthält den Wirkstoff Buprenorphin, der zur Gruppe der Opiode gehört. Es wird zur Behandlung der Opioid-Abhängigkeit bei Patienten angewendet, die gleichzeitig medizinisch, sozial und psychotherapeutisch betreut werden.

Buvidal ist zur Anwendung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren bestimmt.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Buvidal beachten?

Buvidal darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Buprenorphin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie schwere Atemprobleme haben
- wenn Sie schwere Leberprobleme haben
- wenn Sie stark alkoholisiert sind oder alkoholbedingt an Zittern, Schwitzen, Angstzuständen, Verwirrtheit oder Halluzinationen leiden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Buvidal erhalten, wenn:

- bei Ihnen Asthma oder sonstige Atemprobleme bestehen
- Lebererkrankungen wie Hepatitis vorliegen

- eine schwere Nierenerkrankung vorliegt
 - bestimmte Herzrhythmusstörungen (Long-QT-Syndrom oder verlängertes QT-Intervall) vorliegen
 - Sie niedrigen Blutdruck haben
 - Sie vor Kurzem eine Kopfverletzung erlitten haben oder eine Erkrankung des Gehirns vorliegt
 - Sie an Erkrankungen der Harnwege (bei Männern insbesondere in Zusammenhang mit einer Prostatavergrößerung) leiden
 - Sie Schilddrüsenprobleme haben
 - eine Erkrankung der Nebennierenrinde vorliegt (z. B. Morbus Addison)
 - Probleme mit der Gallenblase vorliegen
 - Depressionen oder andere Erkrankungen, die mit Antidepressiva behandelt werden.
- Die Anwendung dieser Arzneimittel zusammen mit Buvidal kann zu einem Serotoninsyndrom, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, führen (siehe „Anwendung von Buvidal zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

Wichtig zu wissen:

- **Atemprobleme:** Einige Menschen starben infolge stark verlangsamter oder sehr flacher Atmung, weil sie Buprenorphin zusammen mit anderen, das zentrale Nervensystem dämpfenden Substanzen (Substanzen, die bestimmte Aktivitäten im Gehirn verlangsamen), wie z. B. Benzodiazepinen, Alkohol oder anderen Opioiden, angewendet haben.
- **Benommenheit:** Dieses Arzneimittel kann zu Benommenheit führen, insbesondere wenn es zusammen mit Alkohol oder anderen, das zentrale Nervensystem dämpfenden Substanzen (Substanzen, die bestimmte Aktivitäten im Gehirn verlangsamen), wie z. B. Benzodiazepinen, anderen Arzneimitteln, die zur Verringerung von Angstzuständen oder zu Schläfrigkeit führen, Pregabalin oder Gabapentin, angewendet wird.
- **Abhängigkeit:** Dieses Arzneimittel kann zu Abhängigkeit führen.
- **Leberschäden:** Leberschäden können unter Buprenorphin auftreten, insbesondere bei einer missbräuchlichen Anwendung. Diese Schädigungen können auch aufgrund von Virusinfektionen (chronische Hepatitis C), Alkoholmissbrauch, Anorexie (Essstörung) oder der Anwendung anderer Arzneimittel, die Ihre Leber schädigen, auftreten. Ihr Arzt kann Sie bitten, sich regelmäßigen Blutuntersuchungen zu unterziehen, um den Zustand Ihrer Leber zu überwachen. Informieren Sie Ihren Arzt vor Behandlungsbeginn mit Buvidal, falls Sie Leberprobleme haben.
- **Entzugssymptome:** Dieses Arzneimittel kann Entzugssymptome hervorrufen, wenn Sie es früher als 6 Stunden nach Anwendung eines kurzwirksamen Opioids (z. B. Morphin, Heroin) oder früher als 24 Stunden nach Anwendung eines langwirksamen Opioids, z. B. Methadon, anwenden.
- **Blutdruck:** Bei Anwendung dieses Arzneimittels kann es zu einem plötzlichen Blutdruckabfall kommen, der Schwindel hervorruft, wenn Sie plötzlich aus dem Sitzen oder Liegen aufstehen.
- **Diagnose nicht suchtasoziiierter Erkrankungen:** Dieses Arzneimittel kann Schmerzen verschleiern und zu Schwierigkeiten bei der Diagnose bestimmter Erkrankungen führen. Vergessen Sie nicht, Ihrem Arzt mitzuteilen, dass Sie mit diesem Arzneimittel behandelt werden.
- **Schlafbezogene Atmungsstörungen:** Buvidal kann schlafbezogene Atmungsstörungen wie Schlafapnoe (Atemaussetzer während des Schlafs) und schlafbezogene Hypoxämie (niedriger Sauerstoffgehalt des Blutes) verursachen. Zu den Symptomen können Atemaussetzer während des Schlafs, nächtliches Erwachen wegen Kurzatmigkeit, Durchschlafstörungen oder übermäßige Schläfrigkeit während des Tages gehören. Wenn Sie selbst oder eine andere Person diese Symptome beobachten, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Ihr Arzt wird eine Verringerung der Dosis in Betracht ziehen.

Kinder und Jugendliche

Buvidal ist nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren bestimmt. Sie werden durch Ihren Arzt engmaschiger überwacht, wenn Sie ein Jugendlicher (16-17 Jahre alt) sind.

Anwendung von Buvidal zusammen mit anderen Arzneimitteln

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

Bestimmte Arzneimittel können die Nebenwirkungen von Buvidal verstärken und zu sehr schweren Reaktionen führen.

Es ist besonders wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie folgende Arzneimittel einnehmen:

- **Benzodiazepine** (zur Behandlung von Angstzuständen oder Schlafstörungen). Die Einnahme von zu viel eines Benzodiazepins zusammen mit Buvidal kann zum Tod führen, da beide Arzneimittel zu stark verlangsamter und sehr flacher Atmung führen können (Atemdepression). Wenn Sie ein Benzodiazepin benötigen, wird Ihr Arzt Ihnen die richtige Dosis verordnen.
- **Gabapentinoide (Gabapentin oder Pregabalin)** (zur Behandlung von Epilepsie oder neuropathischen Schmerzen). Die Einnahme von zu viel eines Gabapentinoids kann zum Tod führen, da beide Arzneimittel zu stark verlangsamter und sehr flacher Atmung führen können (Atemdepression). Sie müssen die Dosis anwenden, die Ihnen Ihr Arzt verordnet hat.
- **Alkohol oder Arzneimittel, die Alkohol enthalten.** Alkohol kann die sedierende Wirkung dieses Arzneimittels verstärken.
- **Andere Arzneimittel, die Sie möglicherweise schläfrig machen** und die zur Behandlung von Krankheiten wie Angstzuständen, Schlaflosigkeit, Krampfanfällen und Schmerzen eingesetzt werden. Die Einnahme dieser Arzneimittel zusammen mit Buvidal kann bestimmte Aktivitäten im Gehirn verlangsamen und die Aufmerksamkeit herabsetzen sowie die Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Beispiele für Arzneimittel, die Sie schläfrig machen oder Ihre Aufmerksamkeit herabsetzen können, sind:
 - andere Opioide wie Methadon, bestimmte Schmerzmittel und Arzneimittel gegen Husten. Diese Arzneimittel können auch das Risiko einer Opioid-Überdosierung erhöhen
 - Antidepressiva (zur Behandlung von Depressionen)
 - Sedierende Antihistaminika (zur Behandlung von allergischen Reaktionen)
 - Barbiturate (angewendet als Schlaf- oder Beruhigungsmittel)
 - Bestimmte Anxiolytika (zur Behandlung von Angststörungen)
 - Antipsychotika (zur Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen wie Schizophrenie)
 - Clonidin (zur Behandlung von Bluthochdruck)
- **Schmerzmittel aus der Gruppe der Opioide.** Diese Arzneimittel wirken möglicherweise nicht richtig, wenn sie zusammen mit Buvidal eingenommen werden, und sie können das Risiko einer Überdosierung erhöhen.
- **Naltrexon und Nalmefen** (zur Behandlung von Suchterkrankungen), da sie verhindern können, dass Buvidal richtig wirkt. Sie sollten sie nicht gleichzeitig mit diesem Arzneimittel einnehmen.
- **bestimmte antiretrovirale Arzneimittel** (zur Behandlung einer HIV-Infektion), z. B. Ritonavir, Nelfinavir oder Indinavir, da sie die Wirkungen dieses Arzneimittels verstärken können.
- **bestimmte Antimykotika** (zur Behandlung von Pilzinfektionen), z. B. Ketoconazol und Itraconazol, da sie die Wirkungen dieses Arzneimittels verstärken können.
- **bestimmte Makrolidantibiotika** (zur Behandlung von bakteriellen Infektionen), z. B. Clarithromycin und Erythromycin, da sie die Wirkungen dieses Arzneimittels verstärken können.
- **bestimmte Antiepileptika** (zur Behandlung von Epilepsie), z. B. Phenobarbital, Carbamazepin und Phenytoin, da sie die Wirkung von Buvidal abschwächen können.
- **Rifampicin** (zur Behandlung von Tuberkulose). Rifampicin kann die Wirkung von Buvidal abschwächen.
- **Monoaminoxidase-Hemmer** (zur Behandlung von Depressionen), z. B. Phenelzin, Isocarboxazid, Iponiazid und Tranylcypromin, da sie die Wirkungen dieses Arzneimittels verstärken können.
- **Antidepressiva** wie Moclobemid, Tranylcypromin, Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin, Duloxetin, Venlafaxin, Amitriptylin, Doxepin oder Trimipramin. Diese Arzneimittel können mit Buvidal in Wechselwirkung treten, und bei Ihnen können Symptome wie unwillkürliche, rhythmische Kontraktionen von Muskeln, einschließlich

der Muskeln, die die Bewegung des Auges kontrollieren, Aufgeregtheit, Halluzinationen, Koma, übermäßiges Schwitzen, Zittern, übertriebene Reflexe, erhöhte Muskelanspannung und Körpertemperatur über 38 °C auftreten. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn derartige Symptome bei Ihnen auftreten.

Anwendung von Buvidal zusammen mit Alkohol

Der Konsum von Alkohol zusammen mit diesem Arzneimittel kann Schläfrigkeit verstärken und das Risiko von Atemproblemen erhöhen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Die Risiken der Anwendung von Buvidal bei schwangeren Frauen sind nicht bekannt. Ihr Arzt wird Sie bei der Entscheidung unterstützen, ob das Arzneimittel während der Schwangerschaft weiterhin angewendet werden soll.

Die Anwendung dieses Arzneimittels während der späten Schwangerschaft kann zu Entzugssymptomen, einschließlich Atemproblemen, bei Ihrem Neugeborenen führen. Diese Entzugssymptome können zwischen mehreren Stunden bis zu mehreren Tagen nach der Geburt auftreten.

Fragen Sie Ihren Arzt, bevor Buvidal während der Stillzeit angewendet wird, da dieses Arzneimittel in die Muttermilch übergeht.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Buvidal kann zu Schläfrigkeit und Schwindel führen. Zu Beginn der Behandlung und bei Dosisänderungen ist die Wahrscheinlichkeit dafür höher. Diese Wirkungen können durch das Trinken von Alkohol oder die Einnahme von anderen Beruhigungsmitteln verstärkt werden. Führen Sie kein Fahrzeug, bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen und üben Sie keine gefährlichen Tätigkeiten aus, bis Sie wissen, wie dieses Arzneimittel bei Ihnen wirkt.

Buvidal enthält Alkohol

Buvidal 8 mg, 16 mg, 24 mg und 32 mg enthalten 95,7 mg Alkohol (Ethanol) pro ml (10% w/w). Die Menge in einer Dosis dieses Arzneimittels entspricht weniger als 2 ml Bier oder 1 ml Wein. Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

3. Wie ist Buvidal anzuwenden

Buvidal darf nur durch medizinisches Fachpersonal angewendet werden.

Buvidal 8 mg, 16 mg, 24 mg und 32 mg werden wöchentlich angewendet.

Buvidal 64 mg, 96 mg, 128 mg und 160 mg werden monatlich angewendet.

Ihr Arzt bestimmt die für Sie am besten geeignete Dosis. Während Ihrer Behandlung kann der Arzt die Dosis anpassen, abhängig davon, wie gut das Arzneimittel wirkt.

Einleitung der Behandlung

Die erste Dosis Buvidal wird Ihnen gegeben, wenn Sie eindeutige Anzeichen von Entzug aufweisen. Wenn Sie abhängig von kurzwirksamen Opioiden (z. B. Morphin oder Heroin) sind, erhalten Sie Ihre erste Dosis Buvidal frühestens 6 Stunden nach Ihrer letzten Opioidanwendung.

Wenn Sie abhängig von langwirksamen Opioiden (z. B. Methadon) sind, wird Ihre Methadon-Dosis auf unter 30 mg pro Tag verringert, bevor mit der Anwendung von Buvidal begonnen wird. Die erste Dosis dieses Arzneimittels erhalten Sie frühestens 24 Stunden nach Ihrer letzten Methadonanwendung.

Wenn Sie Buprenorphin (derselbe Wirkstoff wie in Buvidal) nicht bereits sublingual (unter der Zunge) erhalten, beträgt die empfohlene Anfangsdosis 16 mg und ein oder zwei zusätzliche Dosen Buvidal 8 mg, die mit einem Abstand von mindestens einem Tag während der ersten Behandlungswoche gegeben werden. Das bedeutet eine Zieldosis von 24 mg oder 32 mg während der ersten Behandlungswoche.

Wenn Sie bisher kein Buprenorphin angewendet haben, erhalten Sie eine Dosis von 4 mg Buprenorphin sublingual und werden eine Stunde lang beobachtet, bevor Sie die erste Dosis Buvidal erhalten.

Buvidal zur monatlichen Behandlung kann angewendet werden, wenn das für Sie angebracht ist und wenn mit der wöchentlichen Behandlung mit Buvidal eine Stabilisierung erreicht ist (nach vier oder mehr Wochen Behandlung, wo es geeignet ist).

Wenn Sie bereits sublinguales Buprenorphin anwenden, können Sie Buvidal ab dem Tag nach Ihrer letzten Behandlung erhalten. Ihr Arzt wird die richtige Anfangsdosis von Buvidal für Sie verordnen, abhängig von der Dosis von sublingualem Buprenorphin, die Sie derzeit anwenden.

Fortsetzung der Behandlung und Dosisanpassung

Während der weiteren Behandlung mit Buvidal kann Ihr Arzt Ihre Dosis Ihrem Bedarf entsprechend verringern oder erhöhen. Sie können von wöchentlicher zu monatlicher Behandlung und von monatlicher zu wöchentlicher Behandlung umgestellt werden. Ihr Arzt wird Ihnen die richtige Dosis verordnen.

Während der weiteren Behandlung könnten Sie eine zusätzliche Dosis Buvidal 8 mg zwischen den wöchentlichen oder monatlichen Behandlungen erhalten, wenn Ihr Arzt der Meinung ist, dass dies für Sie angebracht ist.

Die wöchentliche Höchstdosis, wenn Sie eine wöchentliche Buvidal-Behandlung erhalten, beträgt 32 mg mit einer zusätzlichen Dosis in der Höhe von 8 mg. Die monatliche Höchstdosis, wenn Sie eine monatliche Buvidal-Behandlung erhalten, beträgt 160 mg.

Art der Anwendung

Buvidal wird als Einzelinjektion unter die Haut (subkutane Anwendung) in einen der zulässigen Injektionsbereiche am Gesäß, Oberschenkel, Bauch oder Oberarm verabreicht. Sie können mehrere Injektionen in denselben Injektionsbereich erhalten, die genaue Injektionsstelle wird jedoch für einen Zeitraum von mindestens 8 Wochen bei jeder wöchentlichen und monatlichen Injektion eine andere sein.

Wenn Sie eine größere Menge von Buprenorphin erhalten haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Buprenorphin erhalten haben, als Sie sollten, müssen Sie sofort Ihren Arzt kontaktieren, da dies eine stark verlangsamte und sehr flache Atmung verursachen kann, was zum Tod führen kann.

Wenn Sie zu viel Buprenorphin erhalten haben, müssen Sie sofort ärztliche Hilfe aufsuchen, da eine Überdosierung schwerwiegende und lebensbedrohliche Atemprobleme verursachen kann. Symptome einer Überdosierung können sein: eine langsamere und schwächere Atmung als gewöhnlich, ein stärkeres Gefühl von Schläfrigkeit und eine Verkleinerung der Pupillen, ein Gefühl von Schwäche (dies kann ein Anzeichen für niedrigen Blutdruck sein), Übelkeit, Erbrechen und/oder eine undeutliche Sprache.

Wenn Sie die Anwendung von Buvidal vergessen haben

Es ist sehr wichtig, alle Termine zur Anwendung von Buvidal einzuhalten. Wenn Sie einen Termin verpasst haben, fragen Sie Ihren Arzt, wann Sie Ihre nächste Dosis erhalten sollen.

Wenn Sie die Anwendung von Buvidal abbrechen

Brechen Sie die Behandlung nicht ohne Rücksprache mit Ihrem behandelnden Arzt ab. Ein Abbruch der Behandlung kann zu Entzugssymptomen führen.

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt bzw. lassen Sie sich sofort notfallmäßig versorgen, wenn bei Ihnen Nebenwirkungen wie die folgenden auftreten:

- plötzlich auftretende pfeifende Atmung, Schwierigkeiten beim Atmen, Schwellung von Augenlidern, Gesicht, Zunge, Lippen, Rachen oder Händen; Hautausschlag oder Juckreiz, insbesondere am ganzen Körper. Dies können Anzeichen einer lebensbedrohlichen allergischen Reaktion sein.
- wenn Ihre Atmung langsamer oder schwächer wird als gewöhnlich (Atemdepression).
- wenn ein Gefühl von Schwäche auftritt, da dies ein Zeichen für niedrigen Blutdruck sein kann.

Informieren Sie Ihren Arzt auch unverzüglich, wenn Nebenwirkungen wie die folgenden bei Ihnen auftreten:

- starke Müdigkeit, Appetitlosigkeit oder Gelbfärbung Ihrer Haut oder Augen. Dies können Symptome einer Leberschädigung sein.

Sonstige Nebenwirkungen:

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

- Schlaflosigkeit (Insomnie)
- Kopfschmerzen
- Übelkeit
- Schwitzen, Arzneimittelentzugssyndrom, Schmerzen

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

- Infektion, Grippe, Halsschmerzen und Schmerzen beim Schlucken, laufende Nase
- Geschwollene Drüsen (Lymphknoten)
- Überempfindlichkeit
- Verminderter Appetit
- Angstzustände, Agitiertheit, Depression, Feindseligkeit, Nervosität, abnormes Denken, Paranoia
- Schläfrigkeit, Schwindelgefühl, Migräne, Brennen oder Kribbeln in Händen und Füßen, Ohnmacht, Zittern, erhöhte Muskelspannung, Sprachstörungen
- Tränende Augen, abnorme Erweiterung oder Verengung der Pupillen (der dunkle Teil des Auges)
- Palpitationen
- Niedriger Blutdruck
- Husten, Kurzatmigkeit, Gähnen, Asthma, Bronchitis
- Verstopfung, Erbrechen, Bauchschmerzen, Blähungen (Flatulenz), Verdauungsstörungen, Mundtrockenheit, Durchfall
- Hautausschlag, Juckreiz, Nesselsucht
- Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen, Muskelschmerzen, Muskelkrämpfe, Nackenschmerzen, Knochenschmerzen
- Schmerzhaftes Periode
- Reaktionen an der Einstichstelle, z. B. Schmerz, Juckreiz, gerötete Haut, Schwellung, Verhärtung der Haut, Schwellung der Knöchel, Füße oder Finger, Schwäche, Unwohlsein,

- Fieber, Schüttelfrost, Arzneimittelentzugssyndrom beim Neugeborenen, Schmerzen im Brustkorb
- Abnorme Leberwerte

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Hautinfektion an der Einstichstelle
- Benommenheits- oder Schwindelgefühl (Drehschwindel)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Halluzinationen, Glücksgefühle und Erregung (Euphorie)
- Abnorme Rötung der Haut
- Schmerzen oder Schwierigkeiten beim Wasserlassen

Meldung von Nebenwirkungen

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

5. Wie ist Buvidal aufzubewahren?

Buvidal darf nur durch medizinisches Fachpersonal angewendet werden. Eine Anwendung zu Hause oder eine Selbstinjektion des Arzneimittels durch den Patienten sind nicht zulässig.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton oder dem Spritzenetikett nach „verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie sichtbare Partikel bemerken oder wenn die Flüssigkeit trübe ist.

Buvidal ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Verwendete Spritzen müssen entsorgt werden.

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Buvidal enthält

- Der Wirkstoff ist Buprenorphin.

Die sonstigen Bestandteile sind (3-sn-Phosphatidyl)cholin (aus Sojabohnen), Glyceroldioleat, Ethanol (nur in der wöchentlichen Formulierung) und N-Methylpyrrolidon (Ph.Eur.) (nur in der monatlichen Formulierung)

Die folgenden Fertigspritzen sind erhältlich:

Wöchentliche Injektion:

8 mg: Fertigspritze mit 8 mg Buprenorphin in 0,16 ml Lösung

16 mg: Fertigspritze mit 16 mg Buprenorphin in 0,32 ml Lösung

24 mg: Fertigspritze mit 24 mg Buprenorphin in 0,48 ml Lösung
32 mg: Fertigspritze mit 32 mg Buprenorphin in 0,64 ml Lösung

Monatliche Injektion:

64 mg: Fertigspritze mit 64 mg Buprenorphin in 0,18 ml Lösung
96 mg: Fertigspritze mit 96 mg Buprenorphin in 0,27 ml Lösung
128 mg: Fertigspritze mit 128 mg Buprenorphin in 0,36 ml Lösung
160 mg: Fertigspritze mit 160 mg Buprenorphin in 0,45 ml Lösung

Wie Buvidal aussieht und Inhalt der Packung

Buvidal ist eine Depot-Injektionslösung. Jede Fertigspritze enthält eine gelbliche bis gelbe, klare Flüssigkeit.

Die folgenden Packungsgrößen sind erhältlich:

Fertigspritzen mit 8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 64 mg, 96 mg, 128 mg oder 160 mg Injektionslösung. Jede Packung enthält 1 Fertigspritze mit Stopfen, Kanüle, Kanülenschutzkappe, Sicherheitsvorrichtung und 1 Kolbenstange.

Pharmazeutischer Unternehmer

Camurus AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Schweden
Tel.: +800 2577 2577

Hersteller

Rechon Life Science AB
Soldatorpsvägen 5
216 13 Limhamn
Schweden

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}.

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Hinweise zur Anwendung für medizinisches Fachpersonal

Inhalt:

- 1. Wichtige Informationen**
- 2. Vor der Anwendung**
- 3. Anwendung**
- 4. Entsorgung der Spitze**

1. Wichtige Informationen

- Die Injektion muss in subkutanes Gewebe erfolgen.
- Verwenden Sie die Sicherheitspritze nicht, wenn die Spritze oder die Verpackung beschädigt ist.

- Die Kanülenschutzkappe der Sicherheitspritze kann Kautschuklatex enthalten, der bei latexempfindlichen Personen allergische Reaktionen hervorrufen kann.
- Handhaben Sie die Sicherheitspritze mit Vorsicht, um einen Kanülenstich zu vermeiden. Die Sicherheitspritze verfügt über einen Kanülenschutzmechanismus, der am Ende der Injektion aktiviert wird. Der Kanülenschutz hilft Kanülenstichverletzungen zu vermeiden.
- Entfernen Sie die Kanülenschutzkappe nicht von der Sicherheitspritze, bevor Sie zur Injektion bereit sind. Stecken Sie die Kanülenschutzkappe niemals wieder auf die Kanüle, nachdem sie einmal entfernt wurde.
- Entsorgen Sie die Sicherheitspritze sofort nach dem Gebrauch. Verwenden Sie die Sicherheitspritze nicht nochmals.

2. Vor der Anwendung

Teile der Sicherheitspritze

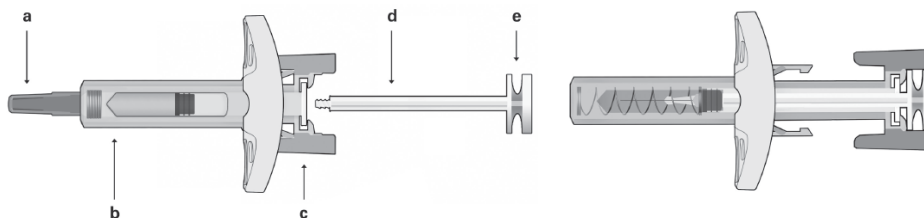


Abbildung 1: Sicherheitspritze: Vor der Anwendung

- a) Kanülenschutzkappe
- b) Spritzenschutzkörper
- c) Spritzenschutzflügel
- d) Kolben
- e) Kolbenkopf

**Sicherheitspritze: Nach der Anwendung
(mit aktiviertem
Kanülenschutzmechanismus)**

Beachten Sie, dass das kleinste Injektionsvolumen im Sichtfenster kaum noch sichtbar ist, da die Feder der Sicherheitsvorrichtung einen Teil des Glaszylinders in der Nähe der Kanüle „abdeckt“.

3. Anwendung

- Nehmen Sie die Spritze aus dem Umkarton: Halten Sie die Spritze beim Herausnehmen am Spritzenschutzkörper.
- Während Sie die Spritze an der Kanülenschutzkappe festhalten, führen Sie die Kolbenstange in den Kolbenstopfen, indem Sie die Kolbenstange vorsichtig im Uhrzeigersinn drehen, bis diese fest sitzt (siehe Abbildung 2).

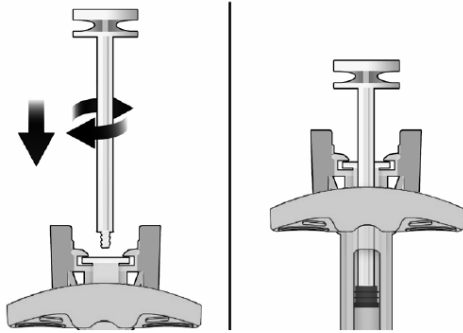


Abbildung 2: Vorher

Nachher

- Untersuchen Sie die Sicherheitspritze genau:
 - Verwenden Sie die Sicherheitspritze nach dem auf dem Umkarton oder dem Spritzenetikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr.
 - Eine kleine Luftblase kann sichtbar sein, das ist normal.
 - Die Flüssigkeit muss klar sein. Verwenden Sie die Sicherheitspritze nicht, wenn die Flüssigkeit Partikel enthält oder trübe ist.
- Wählen Sie die Injektionsstelle aus. Es sollte eine Rotation der Injektionen zwischen den Bereichen am Gesäß, Oberschenkel, Bauch oder Oberarm erfolgen (siehe Abbildung 3), mit mindestens 8 Wochen vor erneuter Injektion in eine zuvor verwendete Injektionsstelle. Vermeiden Sie Injektionen in die Taille oder innerhalb von 5 cm vom Bauchnabel.

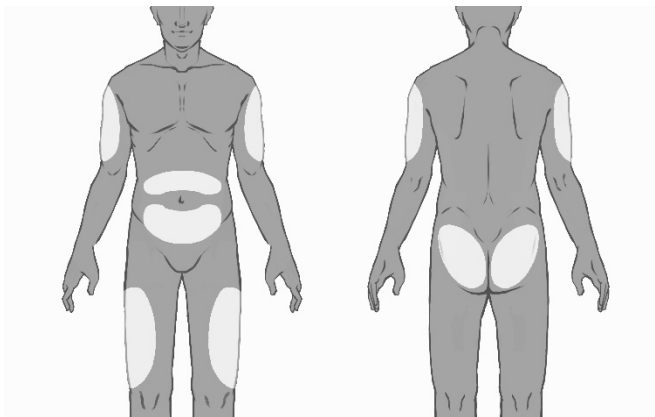


Abbildung 3:

- Ziehen Sie Handschuhe an und reinigen Sie die Injektionsstelle in einer kreisförmigen Bewegung mit einem Alkoholtupfer (nicht in der Packung enthalten). Berühren Sie vor der Injektion den gereinigten Bereich nicht mehr.
- Während Sie die Sicherheitspritze am Spritzenschutzkörper festhalten (siehe Abbildung 4), ziehen Sie die Kanülenschutzkappe vorsichtig gerade ab. Entsorgen Sie die Kanülenschutzkappe sofort (niemals die Kanülenschutzkappe wieder aufsetzen). Ein Flüssigkeitstropfen kann am Ende der Kanüle sichtbar sein. Das ist normal.

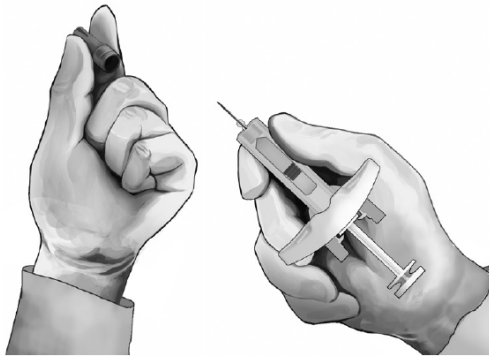


Abbildung 4:

- Drücken Sie die Haut an der Injektionsstelle zwischen Daumen und Finger zusammen wie gezeigt (Abbildung 5).
- Halten Sie die Sicherheitsspritze wie gezeigt und führen Sie die Kanüle in einem Winkel von ca. 90° ein (siehe Abbildung 5). Drücken Sie die Kanüle vollständig hinein.

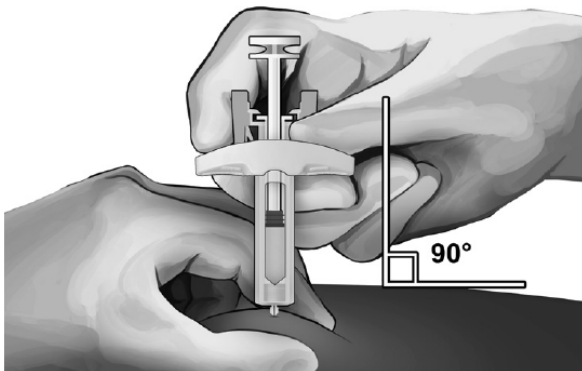


Abbildung 5:

- Während Sie die Spritze halten wie gezeigt (siehe Abbildung 6), drücken Sie den Kolben langsam herunter, bis der Kolbenkopf zwischen den Spritzenflügeln einhakt und die Lösung vollständig injiziert ist.

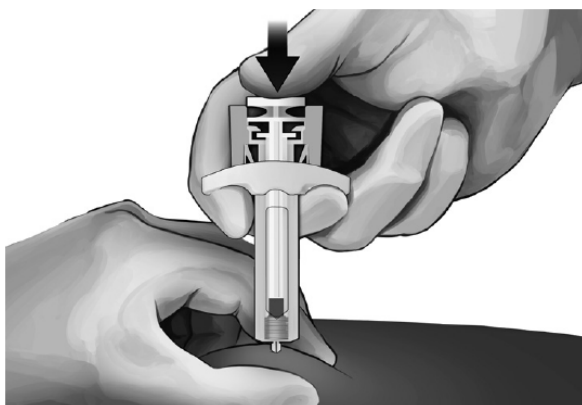


Abbildung 6:

- Ziehen Sie die Kanüle behutsam aus der Haut. Es wird empfohlen, den Kolben vollständig gedrückt zu halten, während die Kanüle vorsichtig, gerade aus der Injektionsstelle herausgezogen wird (siehe Abbildung 7).

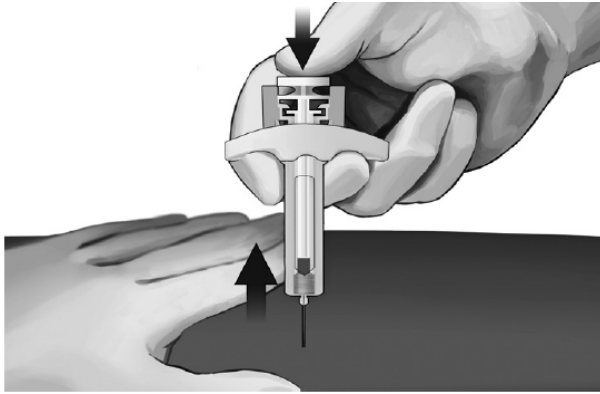


Abbildung 7:

- Sobald die Kanüle vollständig herausgezogen wurde, nehmen Sie langsam den Daumen vom Kolben und lassen Sie den Spritzenschutz die herausstehende Kanüle automatisch abdecken (siehe Abbildung 8). An der Injektionsstelle kann sich eine kleine Menge Blut befinden, wischen Sie diese ggf. mit einem Wattebausch oder Verbandmull ab.



Abbildung 8:

4. Entsorgung der Spritze

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