

Potentieller Nutzen von Espranor® (Lyophilisat als Tablette)

Medical Advisory Board Meeting von
Ethypharm zum Thema „Substitutionstherapie“
20.3.2024“ (online)

Potentielle Interessenkonflikte

**>3 Jahre zurück: Berater-/Honorarverträge mit
Indivior, Sanofi-Aventis, Gilead, Camurus, Ethypharm**

Sachverständigengutachten 2019

Hintergrundmaterialien:

- Espranor 2 mg oral lyophilisate. Summary of Product Characteristics Updated 21-Nov-2017 Martindale Pharma
- Espranor 2mg and 8mg oral lyophilisate Patient leaflet
- Espranor 8 mg oral lyophilisate. Summary of Product Characteristics Updated 21-Nov-2017 Martindale Pharma
- Publikation: Katherine A. Lyseng-Williamson (2017): *Buprenorphine oral lyophilisate (Espranor®) in the substitution treatment of opioid dependence: a profile of its use*. *Drugs Ther Perspect* (2017) 33: 241-248

Pharmakodynamik

Buprenorphin / Espranor[®] (1/3)

- Buprenorphin (z. B. Temgesic[®], Subutex[®], Suboxone[®], Buprenaddict[®], Buprenorphin Sanofi[®], Espranor[®]) halbsynthetisches Opioid
- potentes Schmerzmittel
- Am μ -Opiatrezeptor wirkt es als Partialagonist und besitzt dort eine hohe Rezeptoraffinität, die 20- bis 70-mal stärker ist als bei Morphin.
- Schmerz- und hustenreizstillende, aber auch atemdepressive, brechreizfördernde und obstipierende Wirkung.

Pharmakodynamik

Buprenorphin / Espranor® (2/3)

- Buprenorphin ist das einzige Morphin, bei dem es nur zu einer höchstens mittelstarken Hypoventilation kommt, nicht aber wie z. B. bei Fentanyl zum Atemstillstand.
- Buprenorphin: Atemdepression nur schwer durch den Antagonisten Naloxon aufzuheben, da Buprenorphin nur sehr langsam von den Opioidrezeptoren dissoziiert. Es wird deshalb ein unspezifisches Analeptikum, Doxapram, zur Stimulation des Atemzentrums eingesetzt.
- Buprenorphin bei Überdosierung sicherer im Vergleich zu anderen Opioiden

Pharmakodynamik

Buprenorphin / Espranor® (3/3)

- Buprenorphin eignet sich zur Substitution derjenigen Opiatabhängigen, die auf eine sedierende Wirkung verzichten können, da es am K-Rezeptor antagonistisch (Huang et al. 2001) wirkt und deshalb eine geringere sedierende und dysphorische Wirkung aufweist als ein Vollagonist.
- Halbwertszeit beträgt 2–5 Stunden, aber aufgrund der starken Bindung an die Rezeptoren ist die Wirkdauer länger

Anwendungsgebiet: Opioidsubstitution

- Buprenorphin ist 2000 in Deutschland zugelassen worden und stellt seitdem eine bedeutende Erweiterung der Palette der Medikamente zur Behandlung der Opioidabhängigkeit dar (7 Medikamente)
- Im November 2018 hat das erste Depot-Buprenorphin die EU-Zulassung
- Buprenorphin zusammen mit Methadon von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) 2006 in ihre Liste der unentbehrlichen Arzneimittel
- Im Gegensatz zu Methadon oder Heroin bewirkt Buprenorphin kein Gefühl von "Wie-in-Watte-gepackt-zu-sein", sondern belässt den Patienten in einer Klarheit.

Anwendungsgebiet Opioidsubstitution

- Sublinguale Einnahme erfolgt in den meisten Ländern täglich, oft unter Sichtkontrolle
- Seit 2007 ist ein Kombinationspräparat aus Buprenorphin und [Naloxon](#) auf dem deutschen Markt (Suboxone®). Es hat den Vorteil, dass bei missbräuchlicher nasaler oder intravenöser Anwendung der Opiatantagonist Naloxon Entzugssymptome auslöst

Espranor® (Lyophisat als Tablette)

- Espranor® (Lyophisat als Tablette) sich schnell auf (nicht unter) der Zunge auflösende Buprenorphin-haltige Tablette für den Einsatz in der Substitutionsbehandlung Opioidabhängiger. Espranor® soll als 2 mg bzw. 8 mg Buprenorphin-enthaltene Lyophisat als Tablette erhältlich sein.

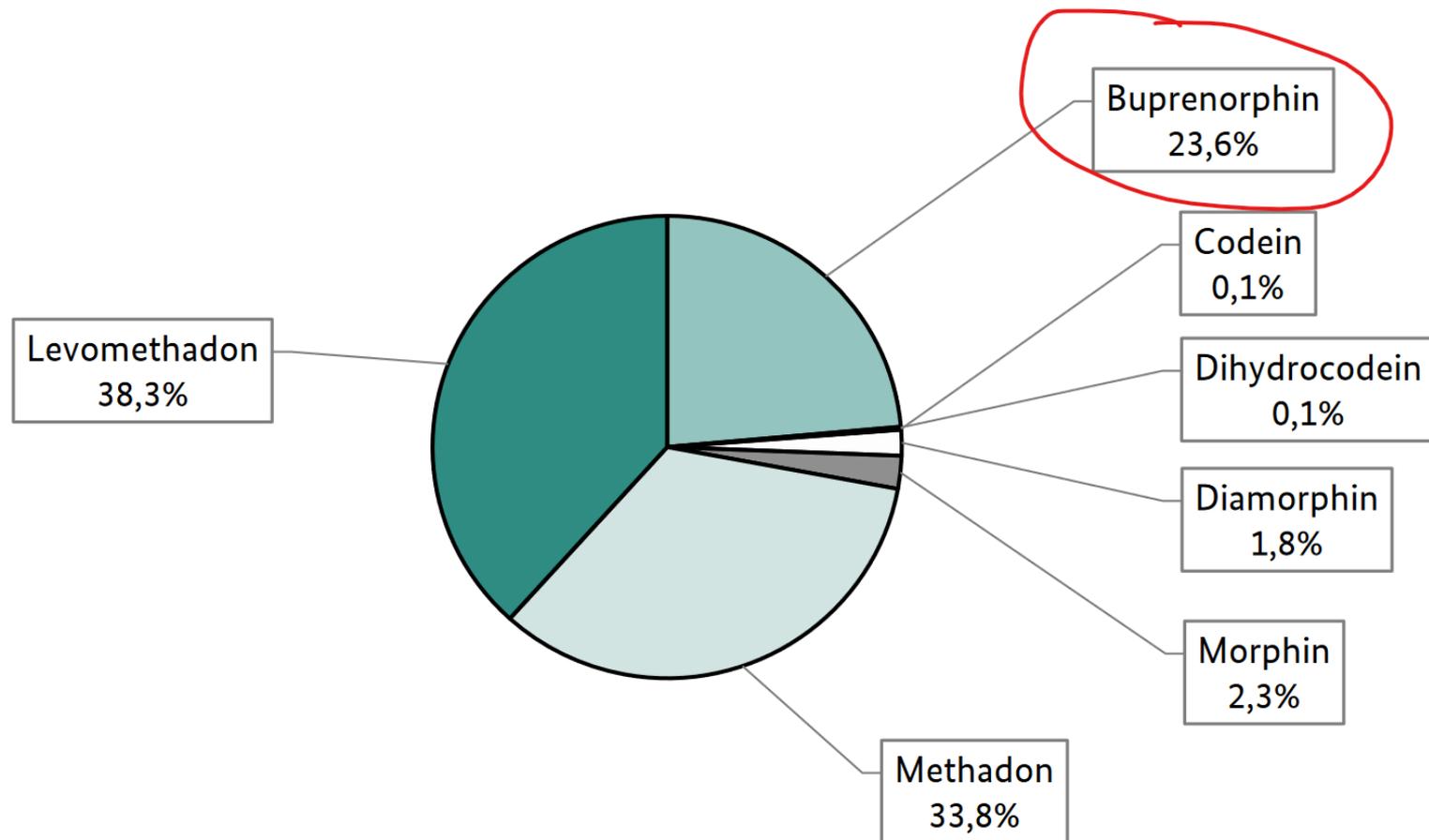
Espranor® (Lyophisat als Tablette)

- Bei Patient*innen, die vorher Methadon eingenommen haben, muss die Dosis auf ein Maximum von 30mg reduziert werden. Die lange Halbwertszeit von Methadon muss vor dem Beginn einer Buprenorphin-Behandlung berücksichtigt werden.
- Aufgrund der Eigenschaft von Buprenorphin als Partial-Agonist sollten die Patient*innen darauf aufmerksam gemacht werden, dass sich in den ersten 24 Stunden ein Unwohlsein mit leichten Entzugssymptomen einstellen könnte.
- eine Maximaldosis von 18mg pro Tag
- Missbrauchspotential für Espranor® in einem überwachten Setting ist sehr gering angesichts der schnellen Auflösung der Tablette auf der Zunge.

Auswahl der Substitutionsmedikamente

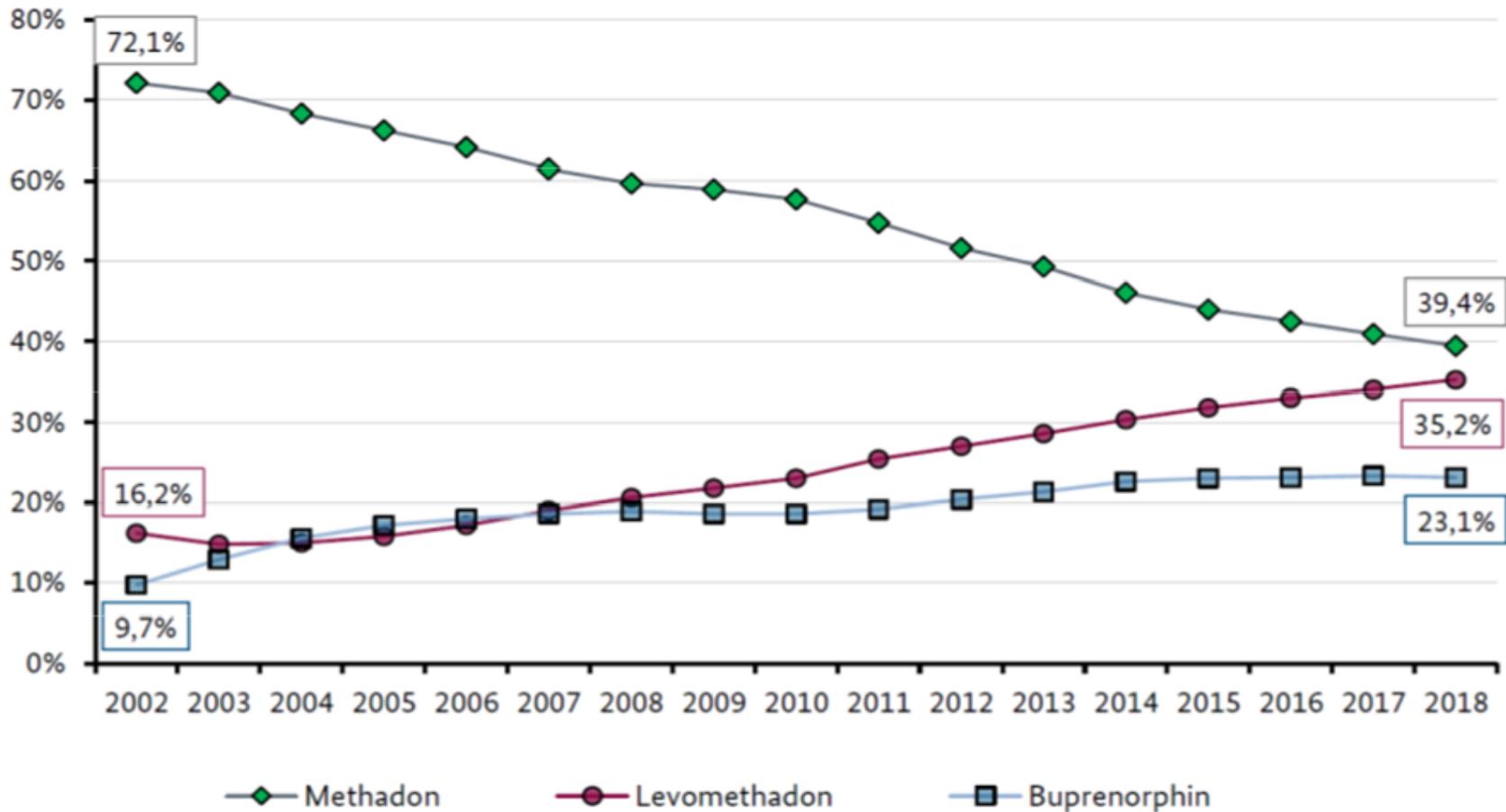
- Es gibt keine klare Orientierung seitens der Ärztekammern oder Fachgesellschaften (etwa Deutsche Gesellschaft für Suchtmedizin/DGS oder Verein Substituierender Ärzte/VSÄ), welches Substitutionsmedikament für welche Patient*innen zu welchem Zeitpunkt der Erkrankung das richtige ist.

Abbildung 4:
Art und Anteil der gemeldeten Substitutionsmittel (Stichtag 1.07.2023)



Quelle: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte / Substitutionsregister

Entwicklung der Häufigkeit gemeldeter Substitutionsmittel von 2002 bis 2018
 Entwicklung der Häufigkeit gemeldeter Substitutionsmittel von 2002 bis 2018



Quelle: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte / Substitutionsregister

Limitationen der bestehenden Buprenorphin-Therapien

- In verschiedenen Studien und Berichten ist auf die Missbrauchsmöglichkeit von Buprenorphin hingewiesen worden (vgl. Hard & Thomas 2019). Dadurch, dass die Einnahme sublingual erfolgt und die Dauer der Auflösung ca. 10 Minuten beträgt, ergibt sich ein hoher Kontrollaufwand durch den behandelnden Arzt bzw. durch das medizinische Fachpersonal.

Limitationen der bestehenden Buprenorphin-Therapien

- Der Kontrollaufwand hat dazu geführt, dass in bestimmten Settings Buprenorphin nicht eingesetzt wurde (z.B. in Haftanstalten, Maßregelvollzug), weil die Überwachung bzw. Unter-Sicht-Einnahme einen großen Personalaufwand bedeutet.
- D.h., dass ein gewisser Teil der Patientenschaft nicht adäquat vom Fortschritt der Opioidsubstitutionsbehandlung profitiert (hier Gefangene). Auch vereinzelte Berichte aus der Ärzteschaft in Freiheit weisen auf diese Kontrollintensität hin

Sicherheitsprofil

- Missbrauchsrisiko bzw. die Risiken auch für den nicht-bestimmungsgemäßen Gebrauch relativ gering ein. Die sehr schnelle Auflösungszeit lässt es m.E. nicht zu, dass die Tablette nach 15 Sekunden noch intakt weitergegeben kann.
- Was nahezu unmöglich erscheint ist, dass die Tablette im Mundraum ‚versteckt‘, weitergegeben oder später injiziert werden kann.

Zusammenfassung (1/2)

- Durch die schnelle Auflösung auf der Zunge stellt Espranor[®] eine deutliche Erweiterung des Anwendungsspektrums von Buprenorphinpräparaten in der Behandlung Opioidabhängiger dar. Aufgrund der schnellen Auflösung hat Espranor[®] einen erheblichen Vorteil gegenüber der sublingualen Darreichungsform von Buprenorphin.

Zusammenfassung (2/2)

- In der Unter-Sicht-Einnahme in Kliniken, Apotheken, Gefängnissen, Krankenhäusern, Therapieeinrichtungen, im Polizeiarrest oder im Maßregelvollzug könnten durch die Vergabe von Espranor[®] Ressourcen eingespart werden, die für die Überwachung der Auflösung der sublingualen Darreichungsform gebunden waren (Auflösungszeit: ca. 10 Minuten)
- Durch eine weitere Darreichungsform wird die Individualisierung der Therapie erhöht
- Patienten: weniger Wartezeiten – höhere Compliance
- Weniger Missbrauch

Kontakt

hstoever@fb4.fra-uas.de

www.frankfurt-university.de/isff

Twitter: <https://twitter.com/heinostoever?lang=de>

