

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Buprenorphin Hexal 2 mg – Sublingualtabletten
Buprenorphin Hexal 8 mg – Sublingualtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Buprenorphin Hexal 2 mg – Sublingualtabletten:
Jede Tablette enthält 2 mg Buprenorphin (als Hydrochlorid).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 69,5 mg Lactose (als Monohydrat)

Buprenorphin Hexal 8 mg – Sublingualtabletten:
Jede Tablette enthält 8 mg Buprenorphin (als Hydrochlorid).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 278,1 mg Lactose (als Monohydrat)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Sublingualtablette

Buprenorphin Hexal 2 mg – Sublingualtabletten:
Weiße bis cremefarbene, ovale Tablette mit beidseitiger Bruchkerbe (9,4 x 4,0 mm)
Die Sublingualtabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

Buprenorphin Hexal 8 mg – Sublingualtabletten:
Weiße bis cremefarbene, ovale Tablette mit beidseitiger Bruchkerbe (13,5 x 6,6 mm)
Die Sublingualtabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung einer Opioidabhängigkeit im Rahmen einer entsprechenden medizinischen Überwachung und umfassenden psychosozialen Betreuung.

Der Suchtgiftverordnung in der jeweiligen gültigen Fassung sowie der Weiterbildungsverordnung orale Substitution ist (auch bei der Indikationsstellung) entsprechend Folge zu leisten. Die Behandlung darf nur von Ärzten durchgeführt werden, die eine entsprechende Betreuung und Überwachung von Drogenabhängigen sicherstellen können. Alle Risiken der Selbst- und Fremdgefährdung sind so weit wie möglich auszuschließen.

Buprenorphin Hexal ist zur Behandlung Erwachsener und Jugendlicher ab 15 Jahren vorgesehen, die einer Suchtbehandlung zugestimmt haben.

Bei kurzer Abhängigkeitsdauer sowie bei Personen unter dem 20. Lebensjahr ist die Indikation zur Substitutionsbehandlung besonders sorgfältig zu stellen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung muss unter Überwachung eines in der Behandlung der Opioidabhängigkeit/Opioidsucht erfahrenen Arztes erfolgen.

Das Behandlungsergebnis hängt von der verschriebenen Dosis sowie auch von den damit kombinierten durchgeführten medizinischen, psychologischen, sozialen und erzieherischen Maßnahmen bei der Überwachung des Patienten ab.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen vor Einleitung der Therapie

Vor der Einleitung der Therapie sollte sich der Arzt über das partiell agonistische Wirkprofil von Buprenorphin am Opiat-Rezeptor bewusst sein, wodurch ein Entzugssyndrom bei opioidabhängigen Patienten ausgelöst werden kann.

Vor Einleitung der Therapie sollten die Leberfunktionswerte und der Virushepatitis-Status bestimmt werden.

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

Dosierung

Die Anfangsdosis beträgt zwischen 0,8 und 4 mg, verabreicht als tägliche Einzeldosis.

- Bei heroinabhängigen oder von kurzwirksamen Opioiden abhängigen Patienten: die erste Dosis Buprenorphin soll bei den ersten Anzeichen von Entzug, frühestens jedoch 6 Stunden nach der letzten Opioidanwendung verabreicht werden.
- Patienten, die Methadon erhalten: Vor Beginn der Buprenorphin-Therapie sollte die Methadon-Dosis auf maximal 30 mg pro Tag reduziert werden. Buprenorphin kann bei methadonabhängigen Patienten Entzugssymptome auslösen. Die erste Dosis Buprenorphin soll erst beim Auftreten von Entzugssymptomen begonnen werden, frühestens jedoch 24 Stunden nachdem der Patient zuletzt Methadon eingenommen hat, aufgrund der langen Halbwertszeit von Methadon.

Dosisanpassung und Erhaltungstherapie

Die Dosis von Buprenorphin sollte entsprechend der klinischen Wirkung beim einzelnen Patienten schrittweise erhöht werden.

Die mittlere Erhaltungsdosis pro Tag beträgt 8 mg. Die Mehrheit der Patienten wird keine höhere Dosis als 16 mg pro Tag benötigen. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Buprenorphin Sublingualtabletten wurden in klinischen Studien jedoch mit Dosen bis zu 24 mg pro Tag getestet.

Die Dosis wird entsprechend des klinischen und psychologischen Status des Patienten titriert.

Seltenere als einmal tägliche Gabe

Nach Erreichen einer zufrieden stellenden Stabilisierung kann die Dosierungshäufigkeit auf ein 2-Tagesintervall herabgesetzt werden, wobei der Patient die doppelte individuell titrierte Tagesdosis erhält. Beispiel: Ein Patient, der auf eine Tagesdosis von 8 mg stabil eingestellt ist, kann demnach an jedem zweiten Tag 16 mg erhalten. An den dazwischen liegenden Tagen erfolgen keine Dosisgaben. In bestimmten Fällen kann die Häufigkeit der Anwendung nach Erreichen einer zufriedenstellenden Stabilisierung auf eine 3-mal wöchentliche Gabe reduziert werden (z. B. montags, mittwochs und freitags). Die Montags- und die Mittwochs-dosis sollten jeweils doppelt so hoch sein wie die individuell titrierte Tagesdosis. Die Freitagsdosis sollte das Dreifache der individuell titrierten Tagesdosis betragen. An den übrigen Tagen erfolgen keine Dosisgaben. Die Dosis sollte jedoch an

einem Tag 24 mg nicht überschreiten. Patienten, die eine titrierte Tagesdosis von mehr als 8 mg/Tag benötigen, finden dieses Dosierungsschema möglicherweise nicht adäquat.

Dosisreduktion und Beenden der Therapie

Nach Erreichen einer zufriedenstellenden Stabilisationsdauer kann die Dosis allmählich auf eine niedrigere Erhaltungsdosis reduziert werden; gegebenenfalls kann bei entsprechender Einschätzung durch den Arzt die Therapie bei manchen Patienten beendet werden.

Die zur Verfügung stehenden Sublingualtabletten in den Dosisstärken 2 mg (teilbar in 2 x 1 mg) und 8 mg (teilbar in 2 x 4 mg) ermöglichen eine schrittweise Reduzierung der Dosis. Nach Beendigung der Buprenorphin-Therapie sollte der Patient überwacht werden, da die Möglichkeit eines Rückfalls besteht.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Buprenorphin bei älteren Patienten über 65 Jahren liegen keine Daten vor.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit positivem Virushepatitisbefund, bei Patienten, die Begleitmedikationen erhalten, und/oder bei Patienten, bei denen eine Leberfunktionsstörung vorliegt, besteht das Risiko einer schnelleren Leberschädigung. Buprenorphin wird vorwiegend in der Leber metabolisiert; bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung wurde ein erhöhter Plasmaspiegel von Buprenorphin festgestellt. Die Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer durch erhöhte Buprenorphinkonzentration verursachte Toxizität oder Überdosierung überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4). Buprenorphin ist bei Patienten mit Leberfunktionsstörung mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 5.2). Buprenorphin ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist in der Regel keine Änderung der Buprenorphin-Dosis erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Buprenorphin bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Die Verabreichung erfolgt sublingual. Der Arzt muss den Patienten darüber informieren, dass die sublinguale Anwendung die einzige wirksame und sichere Art der Anwendung dieses Arzneimittels darstellt. Die Tablette wird bis zur Auflösung unter der Zunge gehalten. Dies dauert in der Regel 5 bis 10 Minuten.

Behandlungsziele und Absetzen der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Buprenorphin Hexal soll eine Behandlungsstrategie, einschließlich der Behandlungsdauer und der Behandlungsziele gemeinsam mit dem Patienten vereinbart werden. Während der Behandlung soll ein häufiger Kontakt zwischen Arzt und Patient stattfinden, um die Notwendigkeit einer fortgesetzten Behandlung zu beurteilen, die Beendigung der Behandlung in Erwägung zu ziehen und die Dosis bei Bedarf anzupassen. Wenn ein Patient die Therapie mit Buprenorphin Hexal nicht länger benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten von Entzugserscheinungen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwere Ateminsuffizienz
- schwere Leberinsuffizienz
- akuter Alkoholismus oder Delirium tremens

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Buprenorphin Hexal wird nur zur Behandlung der Opioidabhängigkeit empfohlen.

Es wird außerdem empfohlen, dass die Therapie von einem Arzt verordnet wird, der eine umfassende Versorgung des opioidabhängigen Patienten sicherstellt.

Nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch und Missbrauch

Buprenorphin kann ähnlich wie andere legale oder illegale Opioide missbraucht oder nicht bestimmungsgemäß angewendet werden. Zu den Risiken des Missbrauchs oder des nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs zählen Überdosierung, Verbreitung von hämatogen übertragenen viralen oder lokalen und systemischen Infektionen, Atemdepression und Leberschädigung. Eine missbräuchliche Verwendung von Buprenorphin durch Personen, denen das Arzneimittel nicht verordnet wurde, beinhaltet außerdem das Risiko neuer Drogenabhängiger, die Buprenorphin als Hauptdroge missbrauchen, wenn das Arzneimittel direkt vom betreffenden Patienten zum illegalen Gebrauch in Umlauf gebracht oder wenn es nicht genügend gegen Diebstahl gesichert wird.

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

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

Atemdepression

Es wurden einige Todesfälle infolge einer Atemdepression berichtet, insbesondere bei kombinierter Anwendung von Buprenorphin mit Benzodiazepinen (siehe unten und 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. Bei Verabreichung von Buprenorphin an nicht opioidabhängige Personen, die keine Toleranz gegenüber den Wirkungen von Opioiden haben, kann eine möglicherweise tödliche Atemdepression auftreten.

Buprenorphin Sublingualtabletten sollten bei Patienten mit respiratorischer Insuffizienz (z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Asthma, Cor pulmonale, eingeschränkte Atemreserve, Hypoxie, Hyperkapnie, vorbestehende Atemdepression oder Kyphoskoliose) mit Vorsicht eingesetzt werden.

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

ZNS-dämpfende Wirkung

Buprenorphin kann Benommenheit hervorrufen, insbesondere wenn es zusammen mit Alkohol oder zentral dämpfenden Mitteln (z. B. Benzodiazepine, Tranquilizern, Sedativa, Gabapentinoide oder Hypnotika) eingenommen wird (siehe unten und Abschnitt 4.5).

Risiko bei gleichzeitiger Anwendung mit Sedativa wie Benzodiazepinen oder ähnlichen Substanzen:

Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin und Sedativa wie Benzodiazepinen oder ähnlichen Substanzen, kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung von Sedativa auf jene Patienten zu beschränken, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn für die Verschreibung von Buprenorphin zeitgleich mit anderen Sedativa entschieden wird, ist die niedrigste wirksame Dosierung anzuwenden und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich zu halten.

Die Patienten sind eng auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und einer Sedierung zu überwachen. Es wird stark empfohlen, die Patienten und ihre Betreuungspersonen (wenn zutreffend) auf diese Symptome hinzuweisen (siehe Abschnitt 4.5).

Serotoninsyndrom

Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin 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.

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

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

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

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

Abhängigkeit

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

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

Hepatitis und hepatische Ereignisse

In klinischen Studien und Nebenwirkungsberichten nach Markteinführung wurden bei Opioidabhängigen Fälle von akuter Leberschädigung beschrieben. Das Spektrum der abnormen Veränderungen reicht von passageren asymptomatischen Erhöhungen der Lebertransaminasen bis hin zu Berichten von Leberversagen, Lebernekrose, hepatorenalem Syndrom, hepatischer Enzephalopathie und Tod. In vielen Fällen könnten vorbestehende Abweichungen 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 Therapie müssen diese zugrunde liegenden Faktoren berücksichtigt werden. Bei Verdacht auf ein hepatisches Ereignis ist eine weitergehende biologische und ätiologische Evaluierung erforderlich. Ausgehend von den Befunden kann das Arzneimittel vorsichtig abgesetzt werden, um Entzugssymptome und einen erneuten illegalen Drogenabusus zu verhindern. Bei Fortführung der Therapie ist die Leberfunktion engmaschig zu überwachen.

Bei allen Patienten müssen Leberfunktionstests in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden.

Auslösung eines Opioidentzugssyndroms

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

Leberfunktionsstörung

Der Einfluss einer beeinträchtigten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Buprenorphin wurde in einer Anwendungsbeobachtung untersucht. Da Buprenorphin überwiegend in der Leber metabolisiert wird, wurden bei Patienten mit mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung erhöhte Plasmaspiegel von Buprenorphin festgestellt. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Opioid-Entzugserscheinungen und einer durch erhöhte Buprenorphinkonzentration verursachten Toxizität oder Überdosierung überwacht werden. Buprenorphin Sublingualtabletten sind bei Patienten mit mittelschwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2). Buprenorphin ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktionsstörung

Die Ausscheidung über die Niere kann verzögert sein, da 30 % der verabreichten Dosis renal eliminiert werden. Die Metaboliten von Buprenorphin akkumulieren sich 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 Buprenorphin Sublingualtabletten 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.

Anwendung bei Jugendlichen

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

Allgemeine Warnhinweise für die Anwendung von Opioiden

Opioide können bei ambulant behandelten Patienten eine orthostatische Hypotonie verursachen.

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

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

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

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

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

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

Schlafbezogene Atmungsstörungen

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

Die Anwendung dieses Arzneimittels kann bei Doping-Kontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Buprenorphin Hexal enthält Lactose und Natrium.

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nicht empfehlenswerte Kombinationen

- **Alkoholische Getränke oder alkoholhaltige Arzneimittel, da** Alkohol die sedierende Wirkung von Buprenorphin verstärkt (siehe Abschnitt 4.7).

Mit Vorsicht anzuwendende Kombinationen

- **Sedativa wie Benzodiazepine oder ähnliche Arzneimittel:**
Die gleichzeitige Anwendung von Sedativa wie Benzodiazepinen oder ähnlichen Arzneimitteln erhöht das Risiko einer Sedierung, Atemdepression, eines Komas oder Todes aufgrund des additiven ZNS-unterdrückenden Effekts. Die Dosierung und die Dauer der gleichzeitigen Anwendung muss limitiert werden (siehe Abschnitt 4.4).
- **Andere zentral dämpfende Arzneimittel:** andere Opioid-Derivate (z.B. Methodon, Analgetika und Antitussiva); bestimmte Antidepressiva, sedative H₁-Rezeptor-Antagonisten, Barbiturate, andere Anxiolytika als Benzodiazepine, Neuroleptika, 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.
- **Gabapentinoide:** Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin und Gabapentinoide (Gabapentin und Pregabalin) kann zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung, Koma oder Tod führen. Diese Kombination kann eine 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, Gabapentinoide (wie Pregabalin und Gabapentin) zusammen mit diesem Arzneimittel nur wie von ihrem Arzt verordnet einzunehmen (siehe Abschnitt 4.4).
- Opioid-Analgesika: es kann schwierig sein, eine ausreichende Analgesie zu erreichen, wenn Patienten, die Buprenorphin erhalten, ein Opioid-Vollagonist verabreicht wird. Daher besteht die Möglichkeit der Überdosierung mit einem Vollagonisten, insbesondere wenn versucht wird, die partiell agonistische Wirkung von Buprenorphin zu überwinden oder wenn die Buprenorphin-Plasmaspiegel sinken.
- **Anticholinergika oder Arzneimitteln mit anticholinergischer Wirkung:** Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin Hexal und Anticholinergika oder Arzneimitteln mit anticholinergischer Wirkung (z. B. trizyklische Antidepressiva, Antihistaminika, Antipsychotika, Muskelrelaxantien, Antiparkinson-Arzneimitteln) kann zu verstärkten anticholinergen Nebenwirkungen führen.
- Naltrexon und Nalmefen: Dies sind Opioid-Antagonisten, die die pharmakologischen Wirkungen von Buprenorphin blockieren können. Bei opioidabhängigen Patienten, die derzeit mit Buprenorphin behandelt werden, kann der Antagonist Naltrexon zum plötzlichen Einsetzen anhaltender und starker Opioidentzugssymptome führen. Bei Patienten, die derzeit mit Naltrexon behandelt werden, können die beabsichtigten therapeutischen Wirkungen der Buprenorphingabe durch den Antagonisten Naltrexon blockiert werden.
- **CYP3A4-Inhibitoren:** In einer Studie zur Wechselwirkung von Buprenorphin mit Ketoconazol (einem starken CYP3A4-Hemmer) wurden erhöhte C_{max}- und AUC-Werte für Buprenorphin (ungefähr 50 % bzw. 70 %) und zu einem geringen Grad für Norbuprenorphin gemessen. Patienten, die Buprenorphin Sublingualtabletten erhalten, sind engmaschig zu überwachen und bedürfen bei kombinierter Anwendung mit starken CYP3A4-Hemmern (z.B. den Protease-Hemmern Ritonavir, Nelfinavir oder Indinavir oder Antimykotika vom Azol-Typ, z.B. Ketoconazol und Itraconazol oder Makrolidantibiotika) möglicherweise einer Dosisreduzierung.
- CYP3A4-Induktoren: Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren mit Buprenorphin kann die Buprenorphin-Plasmakonzentrationen senken und somit möglicherweise zu einer sub-optimalen Behandlung der Opioidabhängigkeit mit Buprenorphin führen. Es wird empfohlen, Patienten, die Buprenorphin erhalten, engmaschig überwacht werden, wenn ihnen Enzym-Induktoren (z. B. Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin oder Rifampicin) verabreicht werden. Die Buprenorphin- oder CYP3A4-Induktor-Dosis muss gegebenenfalls entsprechend angepasst werden.
- **Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer):** mögliche Verstärkung der Wirkung von Opioiden, ausgehend von der Erfahrung mit Morphin.

- **Serotonerge Arzneimittel:** 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

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten über die Anwendung von Buprenorphin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Buprenorphin darf 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 von Buprenorphin während der letzten drei Schwangerschaftsmonate kann zum Entzugssyndrom beim Neugeborenen führen (z. B. Hypertonie, neonataler Tremor, neonatale Agitation, Myoklonus oder Krämpfe). Das Syndrom tritt im Allgemeinen mit einer Verzögerung von einigen Stunden bis einigen Tagen nach der Geburt auf.

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

Stillzeit

Buprenorphin und seine Metaboliten gehen in die Muttermilch über. Untersuchungen an Ratten haben gezeigt, dass Buprenorphin die Laktation hemmt. Daher darf während der Behandlung mit Buprenorphin Hexal nicht gestillt werden.

Fertilität

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten über die Auswirkungen von Buprenorphin auf die Fertilität beim Menschen vor. Ein Effekt von Buprenorphin auf die Fertilität bei Tieren wurde nicht berichtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Buprenorphin hat geringen bis moderaten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, wenn es opioidabhängigen Patienten verabreicht wird. Buprenorphin kann Benommenheit, Schwindel oder eine Beeinträchtigung des Denkens verursachen, insbesondere bei Therapieeinleitung und Dosisanpassung. Diese Wirkung kann sich verstärken, wenn es gleichzeitig mit Alkohol oder Mitteln angewandt wird, die eine dämpfende Wirkung auf das zentrale Nervensystem ausüben (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Patienten sollten davor gewarnt werden, Fahrzeuge zu führen oder gefährliche Maschinen zu bedienen, da Buprenorphin ihre diesbezüglichen Fähigkeiten beeinträchtigen kann.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Erbrechen, Diarrhoe und erhöhten Leberfunktionswerten wurden als schwerwiegend beurteilt.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 1 sind die Nebenwirkungen aus zulassungsrelevanten klinischen Studien zusammengefasst.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und/oder nach Markteinführung berichtet wurden				
System- organklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Häufigkeit nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Bronchitis, Infektion, Grippe, Pharyngitis, Rhinitis		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Lymphadenopathie		
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktischer Schock, Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitverlust		
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Unruhe, Angst, Depression, Feindseligkeit, Nervosität, Paranoia, anomales Denken	Halluzinationen	Abhängigkeit
Erkrankungen des Nervensystem	Kopfschmerzen	Schwindel, Hypertonie, Migräne, Parästhesie, Schläfrigkeit, Synkope, Tremor		Vertigo
Augenerkrankungen		Tränenflussstörung, Mydriasis		
Herzerkrankungen		Palpitationen		
Gefäß-erkrankungen		Vasodilatation, orthostatische Hypotonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten, Dyspnoe, Gähnen	Atemdepression	Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Bauchschmerzen, Obstipation, Diarrhö, Mundtrockenheit, Dyspepsie,		Karies

		Magen-Darm-Störungen, Blähungen, Zahnerkrankungen, Erbrechen		
Leber- und Gallenerkrankungen			Lebernekrose, Hepatitis*	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hyperhidrosis	Hautausschlag		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Muskelspasmen, Myalgie, Nackenschmerzen		
Erkrankungen der Niere und Harnwege				Harnverhalt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Entzugssyndrom, Schmerzen	Asthenie, Brustschmerzen, Schüttelfrost, Unwohlsein, periphere Ödeme, Pyrexie		Neonatales Entzugssyndrom

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nachfolgende Auflistung ist eine Zusammenfassung anderer Berichte von Nebenwirkungen nach Markteinführung, die als schwerwiegende oder nennenswert zu betrachten sind:

- In Fällen intravenösen Missbrauchs wurden lokale, mitunter septische Reaktionen (Abszess, Cellulitis) und eine möglicherweise schwere akute Hepatitis sowie andere akute Infektionen, wie Pneumonie und Endokarditis berichtet (siehe Abschnitt 4.4).
- Bei Patienten mit ausgeprägter Drogenabhängigkeit kann die initiale Gabe von Buprenorphin zu einem Arzneimittelentzugssyndrom führen, das dem für Naloxon beschriebenen Entzugssyndrom ähnlich ist.
- Die häufigsten Anzeichen und Symptome einer Überempfindlichkeit umfassen Ausschläge, Urtikaria und Pruritus. Fälle von Bronchospasmus, Angioödem und anaphylaktischer Schock wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.3).
- Erhöhung von Transaminasen, akute Hepatitis, zytolytische Hepatitis, Gelbsucht, hepatorenales Syndrom, hepatische Enzephalopathie wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4).
- Ein neonatales Arzneimittelentzugssyndrom ist bei Neugeborenen berichtet worden, deren Mütter während der Schwangerschaft Buprenorphin erhalten hatten. Dieses Syndrom kann leichter und langwieriger sein als ein durch μ -Opioid-Voll-Agonisten bedingtes Entzugssyndrom. Die Art des Syndroms kann in Abhängigkeit von der Vorgeschichte des Drogenkonsums der Mutter variieren (siehe Abschnitt 4.6).
- Arzneimittelabhängigkeit: Die wiederholte Anwendung von Buprenorphin Hexal kann, auch in therapeutischen Dosen, zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen. Das Risiko für eine Arzneimittelabhängigkeit kann je nach individuellen Risikofaktoren des Patienten, Dosierung und Dauer der Opioidbehandlung variieren (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

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

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Behandlung

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

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

Die Anwendung eines Opioid-Antagonisten (d.h. Naloxon) wird empfohlen, trotz des möglicherweise mäßigen Effekts zur Behebung der respiratorischen Symptome durch Buprenorphin verglichen mit dessen Wirkung auf Opioid-Vollagonisten.

Wird Naloxon verwendet, ist bei der Festlegung der Behandlungsdauer und der medizinischen Überwachung, die zur Behebung der Auswirkungen einer Überdosis erforderlich sind, die lange Wirkdauer von Buprenorphin zu berücksichtigen. Naloxon kann schneller als Buprenorphin ausgeschieden werden, was zu einem erneuten Auftreten der zuvor kontrollierten Symptome der Buprenorphin-Überdosis führen kann, weshalb eine Dauerinfusion erforderlich sein kann. Wenn keine Infusion möglich ist, kann eine wiederholte Naloxon-Anwendung erforderlich sein. Die Naloxon-Initialdosen können bis zu 2 mg betragen und alle 2-3 Minuten wiederholt werden, bis ein ausreichendes Ansprechen erreicht wird, wobei eine Anfangsdosis von 10 mg nicht überschritten werden sollte. Die intravenösen Infusionsraten sind dem Ansprechverhalten des Patienten gemäß anzupassen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das Nervensystem, Mittel zur Behandlung von Opiatabhängigkeit
ATC-Code: N07 BC01

Wirkmechanismus

Buprenorphin ist ein partieller Opioid-Agonist/Antagonist, der an die μ (mü)- und κ (kappa)-Rezeptoren des Gehirns bindet. Seine Wirksamkeit in der Opioid-Erhaltungstherapie wird auf seine langsame reversible Bindung an die μ -Rezeptoren zurückgeführt, die über einen längeren Zeitraum das Bedürfnis des abhängigen Patienten nach Drogen weitgehend reduzieren kann.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Im Rahmen klinisch-pharmakologischer Studien bei Opiatabhängigen wurden bei einer Reihe von Parametern, darunter positive Stimmung, „gute Wirkung“ und Atemdepression, Ceiling-Effekte von Buprenorphin nachgewiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Spitzenplasmakonzentrationen werden 90 Minuten nach sublingualer Verabreichung erreicht, und das maximale Dosis-Konzentrations-Verhältnis ist zwischen 2 mg und 16 mg.

Verteilung

Der Absorption von Buprenorphin folgt eine rasche Verteilungsphase mit einer Halbwertszeit von 2 bis 5 Stunden.

Biotransformation und Ausscheidung

Buprenorphin wird durch 14-N-Dealkylierung über das Cytochrom P450 CYP3A4 und durch Glukuronidierung des Stammoleküls und des dealkylierten Metaboliten oxidativ zu N-Dealkylbuprenorphin (auch Norbuprenorphin genannt) metabolisiert. Norbuprenorphin ist ein μ (mü)-Agonist mit einer schwachen intrinsischen Aktivität.

Die Eliminierung von Buprenorphin verläuft bi- oder tri-exponentiell mit einer langen terminalen Eliminationsphase von 20 bis 25 Stunden. Dies ist teilweise durch eine Reabsorption von Buprenorphin nach hydrolytischer Spaltung des Konjugats im Darm und teilweise durch den ausgeprägten lipophilen Charakter des Moleküls begründet.

Buprenorphin wird durch biliäre Exkretion der glukuronidierten Metaboliten (70 %) hauptsächlich über die Fäzes ausgeschieden. Der Rest wird über den Urin ausgeschieden.

Leberfunktionsstörung

Die Auswirkung einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Buprenorphin und Naloxon wurde in einer Anwendungsbeobachtung evaluiert.

In Tabelle 2 sind die Ergebnisse einer klinischen Studie zusammengefasst, in welcher die Exposition von Buprenorphin nach Verabreichung einer Buprenorphin/Naloxon 2,0/0,5 mg Sublingualtablette an gesunde Probanden sowie an Patienten mit Leberfunktionsstörungen unterschiedlichen Schweregrads untersucht wurde.

PK Parameter	Leichte Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Stadium A) (n=9)	Mittelschwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Stadium B) (n=8)	Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Stadium C) (n=8)
Buprenorphin			
C_{max}	1,2-fache Erhöhung	1,1-fache Erhöhung	1,7-fache Erhöhung
AUC_{last}	ähnliche Kontrolle	1,6-fache Erhöhung	2,8-fache Erhöhung

Insgesamt erhöhte sich der Buprenorphin Plasmaspiegel ungefähr um das 3-fache bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute Toxizität von Buprenorphin nach oraler und parenteraler Gabe wurde bei Mäusen und Ratten untersucht. Die mediane letale Dosis (LD₅₀) bei Mäusen betrug bei intravenöser bzw. oraler Verabreichung jeweils 26, 94 bzw. 261 mg/kg. Der LD₅₀-Wert bei Ratten betrug bei intravenöser, intraperitonealer bzw. oraler Verabreichung jeweils 35, 243 bzw. 600 mg/kg.

Nach einer einmonatigen kontinuierlichen subkutanen Gabe bei Beagle-Hunden, nach einmonatiger oraler Verabreichung an Rhesusaffen und nach sechs Monaten intramuskulärer Gabe bei Ratten und Pavianen führte Buprenorphin zu einer bemerkenswert geringen Gewebe- und biochemischen Toxizität.

Aus teratologischen Studien an Ratten und Kaninchen wurde geschlossen, dass Buprenorphin nicht embryotoxisch oder teratogen ist und keine ausgeprägten Effekte auf die Entwöhnung hat. Bei Ratten wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität oder die allgemeine reproduktive Funktion festgestellt, dennoch führte die höchste intramuskuläre Dosis (5 mg/kg/Tag) bei den Muttertieren zu Schwierigkeiten beim Gebären und zu einer hohen neonatalen Mortalität.

Bei Hunden trat nach 52-wöchiger oraler Verabreichung von 75 mg/kg/Tag eine minimale bis mäßige Gallengangshyperplasie mit assoziierter peribiliärer Fibrose auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure (wasserfrei)
Lactose-Monohydrat
Mannitol
Natriumcitrat
Natriumstearyl fumarat
Vorverkleisterte Maisstärke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen

Packungsgrößen 7, 10, 20, 24, 28, 30, 48, 49, 50 oder 70 Sublingualtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Buprenorphin Hexal 2 mg – Sublingualtabletten Z.Nr.: 1-30986

Buprenorphin Hexal 8 mg – Sublingualtabletten Z.Nr.: 1-30987

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26.01.2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22.04.2015

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Suchtgift, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig.