

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Buprenaddict 0,4 mg Sublingualtabletten

Buprenaddict 2 mg Sublingualtabletten

Buprenaddict 8 mg Sublingualtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Buprenaddict 0,4 mg

Jede Sublingualtablette enthält 0,4 mg Buprenorphin (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Sublingualtablette enthält 42,5 mg Lactose (als Monohydrat).

Buprenaddict 2 mg

Jede Sublingualtablette enthält 2 mg Buprenorphin (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Sublingualtablette enthält 69,5 mg Lactose (als Monohydrat).

Buprenaddict 8 mg

Jede Sublingualtablette enthält 8 mg Buprenorphin (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Sublingualtablette enthält 278,1 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Sublingualtablette

Buprenaddict 0,4 mg

Weiß bis cremefarbene, runde, biplane Tabletten mit Facette und einseitiger Schmuckkerbe (Durchmesser: ca. 5,0 mm). Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Sublingualtablette.

Buprenaddict 2 mg

Weiß bis cremefarbene, ovale Tabletten mit beidseitiger Bruchkerbe (9,4 x 4,0 mm). Die Sublingualtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Buprenaddict 8 mg

Weiß bis cremefarbene, ovale Tabletten mit beidseitiger Bruchkerbe (13,5 x 6,6 mm). Die Sublingualtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Substitutionstherapie bei Opioidabhängigkeit im Rahmen medizinischer, sozialer und psychotherapeutischer Maßnahmen.

Buprenaddict ist indiziert zur Behandlung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 15 Jahre, die einer Suchtbehandlung zugestimmt haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss unter Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von Opiatabhängigkeit/-sucht erfolgen.

Buprenaddict® Sublingualtabletten

Der Behandlungserfolg hängt ab von der verschriebenen Dosis und den kombinierten medizinischen, psychotherapeutischen, sozialen und erzieherischen Maßnahmen bei der Überwachung des Patienten.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen vor Einleiten der Therapie

Vor Einleitung der Therapie sollte sich der Arzt bewusst sein, dass Buprenorphin ein partiell agonistisches Wirkprofil gegenüber Opiatrezeptoren besitzt, das bei opioidabhängigen Patienten Entzugssymptome hervorrufen kann.

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

Zu berücksichtigen sind die Art der Opioidabhängigkeit (d. h. lang- oder kurzwirksames Opioid), der Zeitraum seit der letzten Opioidanwendung und der Grad der Opioidabhängigkeit. 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 als tägliche Einzeldosis.

- Bei heroinabhängigen oder von kurzwirksamen Opioiden abhängigen Patienten:

Die erste Dosis Buprenorphin sollte bei den ersten Anzeichen von Entzug, frühestens jedoch 6 Stunden nach der letzten Opioidanwendung angewendet werden.

- Bei Patienten unter Methadon:

Die Methadon-Dosis sollte vor Beginn der Buprenorphin-Therapie auf maximal 30 mg/Tag reduziert werden. Buprenorphin kann bei methadonabhängigen Patienten das Auftreten von Entzugssymptomen beschleunigen. Die erste Dosis Buprenorphin sollte erst beim Auftreten von Entzugsscheinungen, frühestens jedoch 24 Stunden nachdem der Patient zuletzt Methadon eingenommen hat, angewendet werden. Bei Einleitung einer Buprenorphin-Therapie ist die lange Halbwertszeit von Methadon zu berücksichtigen.

Dosisanpassung und Erhaltungstherapie

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

Die mittlere Erhaltungsdosis 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 Dosierung wird entsprechend des klinischen und psychologischen Status des Patienten eingestellt.

Seltenere als 1-mal tägliche Gabe

Nach Erreichen einer zufriedenstellenden Stabilisierung kann die Dosierungshäufigkeit auf ein 2-Tages-Intervall 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 2. Tag 16 mg erhalten. An den dazwischenliegenden 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 Freitags-Dosis sollte das 3-Fache der individuell titrierten Tagesdosis betragen. An den übrigen Tagen erfolgen keine Dosisgaben. Allerdings sollte die Tagesdosis 24 mg nicht überschreiten. Für Patienten, die eine titrierte Tagesdosis über 8 mg benötigen, kann dieses Dosisschema nicht angemessen sein.

Dosisreduktion und Beenden der Therapie

Nach Erreichen einer zufriedenstellenden Stabilisationsphase 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 0,4 mg, 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

Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Buprenorphin bei Patienten über 65 Jahre vor.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit positivem Virushepatitis-Befund, bei Patienten, die Begleitmedikationen erhalten und/oder bei Patienten, bei denen eine Leberfunktionsstörung vorliegt, besteht das Risiko einer schnelleren Leberschädigung. Buprenorphin wird extensiv in der Leber metabolisiert; bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung wurde ein erhöhter Buprenorphin-Plasmaspiegel festgestellt. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer durch erhöhte Buprenorphinkonzentration verursachten Toxizität oder Überdosierung überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung sollte Buprenorphin 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 im Allgemeinen keine Änderung der Buprenorphin-Dosis erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist Vorsicht geboten und eine Dosisanpassung möglicherweise erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Buprenorphin bei Kindern unter 15 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Die Anwendung 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 Sublingualtablette wird bis zur Auflösung unter der Zunge gehalten. Dies geschieht üblicherweise innerhalb von 5-10 Minuten.

Behandlungsziele und Absetzen der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Buprenaddict sollte eine Behandlungsstrategie, einschließlich der Behandlungsdauer und der Behandlungsziele gemeinsam mit dem Patienten vereinbart werden. Während der Behandlung sollte 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 Buprenaddict 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 respiratorische Insuffizienz
- schwere Leberinsuffizienz
- akuter Alkoholismus oder Delirium tremens

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Buprenaddict 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, Missbrauch und Entwendung

Buprenorphin kann, wie andere legale oder illegale Opioide auch, missbräuchlich oder nicht bestimmungsgemäß angewendet werden. Risiken einer missbräuchlichen oder nicht bestimmungsgemäßen Anwendung sind z. B. Überdosierung, Verbreitung von hämatogen übertragenen viralen oder lokalen und systemischen Infektionen, Atemdepression und Leberschädigung. Eine missbräuchliche Anwendung 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 Arzneimittelmisbrauch 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, z. B. 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 von Atemdepression beschrieben, insbesondere bei kombinierter Anwendung von Buprenorphin mit Benzodiazepinen (siehe unten und Abschnitt 4.5) oder wenn Buprenorphin nicht gemäß der Fachinformation angewendet wurde. Todesfälle wurden auch in Zusammenhang mit der gleichzeitigen Anwendung von Buprenorphin und anderen zentral dämpfenden Mitteln, z. B. Alkohol, Gabapentinoiden (wie Pregabalin und Gabapentin) (siehe Abschnitt 4.5) und anderen Opioiden, berichtet. Bei Anwendung von Buprenorphin bei nicht opioidabhängigen Personen, die keine Toleranz gegenüber den Wirkungen von Opioiden haben, kann eine möglicherweise tödliche Atemdepression auftreten.

Das Arzneimittel sollte bei Patienten mit Asthma bronchiale oder respiratorischer Insuffizienz (z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Asthma, Cor pulmonale, eingeschränkte Atemreserve, Hypoxie, Hyperkapnie, vorbestehende Atemdepression oder Kyphoskoliose [Verkrümmung der Wirbelsäule mit potenziell resultierender Atemnot]) 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 unerschbar 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, Tranquilizer, Sedativa, Gabapentinoide oder Hypnotika) eingenommen wird (siehe unten und Abschnitt 4.5).

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Buprenaddict und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Buprenaddict zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden, und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein.

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Serotoninsyndrom

Die gleichzeitige Anwendung von 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 Buprenaddict können sich eine Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit und eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln. Durch Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Buprenaddict 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 Buprenaddict 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 Folge Rezepten). 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 (my)-Opiatrezeptor 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 zytolytischer Hepatitis, Leberversagen, Lebernekrose, hepatorenalem Syndrom, hepatischer Enzephalopathie und Tod. In vielen Fällen könnten vorbestehende Abweichungen der Leberenzymwerte, genetische Erkrankungen, 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 zugrundeliegenden 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 sollten in regelmäßigen Abständen Leberfunktionstests vorgenommen werden.

Beschleunigt einsetzendes Opioidentzugssyndrom

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 Methadon auf Buprenorphin 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 mittelschwerer 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 sollten bei Patienten mit mittelschwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion mit Vorsicht

angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2). Buprenorphin ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktionsstörung

Die Ausscheidung über die Nieren kann verzögert sein, da 30 % der applizierten Dosis renal eliminiert werden. Die Metaboliten von Buprenorphin akkumulieren bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Bei der Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

QT-Verlängerung

Bei gleichzeitiger Anwendung von Buprenorphin Sublingualtabletten mit anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, und bei Patienten mit einem Long-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, sodass 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 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.

Die Anwendung des Arzneimittels Buprenaddict kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Eine missbräuchliche Anwendung von Buprenaddict zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

Buprenaddict 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 (23 mg) Natrium pro Sublingualtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nicht empfohlene Kombinationen

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

Mit erhöhter Vorsicht anzuwendende Kombinationen

- **Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:** Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).
- **Andere zentral dämpfende Arzneimittel:** Andere Opioid-Derivate (z. B. Methadon, Analgetika und Antitussiva), bestimmte Antidepressiva, H₁-Rezeptor-Antagonisten mit sedierender Wirkung, Barbiturate, andere Anxiolytika als Benzodiazepine, Neuroleptika, Clonidin und verwandte Substanzen: Diese Kombinationen verstärken die dämpfende Wirkung auf das zentrale Nervensystem. Dies kann zu verminderter Aufmerksamkeit führen, welche beim Führen eines Fahrzeugs und beim Bedienen von Maschinen gefährlich sein kann.
- **Gabapentinoide:** Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin und Gabapentinen (Gabapentin und Pregabalin) kann zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung, Koma oder Tod führen (siehe Abschnitt 4.4). Diese Kombination kann eine Atemdepression auslösen, die zum Tod 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).
- **Opioid-Analgetika:** 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 und Anticholinergika oder Arzneimitteln mit anticholinergischer Wirkung (z. B. trizyklische Antidepressiva, Antihistaminika, Antipsychotika, Muskelrelaxantien, Antiparkinson-Arzneimittel) kann zu verstärkten anticholinergen Nebenwirkungen führen.
- **Naltrexon und Nalmefen:** Diese sind Opioid-Antagonisten, die die pharmakologischen Wirkungen von Buprenorphin blockieren können. Bei opioidabhängigen Patienten, die derzeit mit Buprenorphin behandelt werden, kann 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 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 geringeren Grad für Norbuprenorphin gemessen. Patienten, die Buprenorphin Sublingualtabletten erhalten, sind engmaschig zu überwachen und bedürfen bei kombinierter Anwendung mit starken CYP3A4-Hemmern (z. B. Protease-Hemmern wie Ritonavir, Nelfinavir oder Indinavir, oder Antimykotika vom Azol-Typ, z. B. Ketoconazol, 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 suboptimalen Behandlung der Opioidabhängigkeit mit Buprenorphin führen. Es wird empfohlen, Patienten, die Buprenorphin zusammen mit Enzyminduktoren (z. B. Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin oder Rifampicin) erhalten, engmaschig zu überwachen. Die Buprenorphin- oder CYP3A4-Induktor-Dosis muss gegebenenfalls entsprechend angepasst werden.
- **Monoaminoxidase-Hemmer (MAOI):** Die gleichzeitige Einnahme von Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) kann, ausgehend von der Erfahrung mit Morphin, zu einer Verstärkung der Wirkung von Opioiden führen.
- **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 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. Hypertonie, neonataler Tremor, neonatale Agitation, Myoklonus).

oder Krämpfe). Das Syndrom tritt im Allgemeinen mit einer Verzögerung von einigen Stunden bis zu einigen Tagen nach der Geburt auf.

Wegen der langen Halbwertszeit von Buprenorphin sollte in Betracht gezogen werden, das neugeborene Kind am Ende der Schwangerschaft mehrere Tage lang zu überwachen, um dem Risiko einer Atemdepression oder eines Entzugssyndroms bei Neugeborenen vorzubeugen.

Stillzeit

Buprenorphin und dessen Metaboliten werden beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden. Es wurde gezeigt, dass Buprenorphin bei Ratten die Laktation hemmt. Das Stillen sollte deshalb während der Behandlung mit Buprenaddict eingestellt werden.

Fertilität

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten zum Einfluss von Buprenorphin auf die menschliche Fertilität vor. Ein Einfluss auf die Fertilität bei Tieren konnte nicht beobachtet werden (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 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 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, falls Buprenorphin ihre Fähigkeiten diese Tätigkeiten auszuüben beeinträchtigt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 1 sind Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und/oder nach Markteinführung beobachtet wurden, 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 $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Sehr selten	($< 1/10.000$)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und/oder nach Markteinführung beobachtet wurden (kategorisiert nach Systemorganklassen)

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Bronchitis, Infektion, Influenza, Pharyngitis, Rhinitis		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Lymphadenopathie		
Erkrankungen des Immunsystems				anaphylaktischer Schock, Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitlosigkeit		
Psychiatrische Erkrankungen	Insomnie	Unruhe, Angstzustände, Depression, Feindseligkeit,	Halluzinationen	Arzneimittelabhängigkeit

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
		Nervosität, Paranoia, anormales Denken		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel, Hypertonie, Migräne, Parästhesie, Schläfrigkeit, Synkope, Tremor		Vertigo
Augenerkrankungen		Lakrimationsstörungen, Mydriasis		
Herzerkrankungen		Palpitationen		
Gefäßerkrankungen		Vasodilatation, orthostatische Hypotonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten, Dyspnoe, Gähnen	Atemdepression	Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Bauchschmerzen, Obstipation, Diarrhö, Mundtrockenheit, Dyspepsie, gastrointestinale Störungen, Flatulenz, Zahnerkrankungen, Erbrechen		Karies
Leber- und Gallenerkrankungen			Lebernekrose, Hepatitis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hyperhidrosis	Hautausschlag		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Muskelspasmen, Myalgie, Nackenschmerzen		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Dysmenorrhö		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Harnretention
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Entzugssyndrom, Schmerzen	Asthenie, Brustschmerzen, Schüttelfrost, Unwohlsein, periphere Ödeme, Pyrexie		neonatales Arzneimittel-entzugssyndrom

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nachfolgend eine Zusammenfassung von weiteren Nebenwirkungsmeldungen nach Markteinführung, die als schwerwiegend oder aus anderem Grund nennenswert betrachtet werden:

- In Fällen intravenösen Missbrauchs wurden lokale, in manchen Fällen septische Reaktionen (Abszess, Cellulitis) und eine potenziell schwerwiegende akute Hepatitis sowie andere Infektionen, wie Pneumonie und Endokarditis, beschrieben (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.
- Zu den häufigsten Anzeichen und Symptomen einer Überempfindlichkeit zählen Hautausschläge, Urtikaria und Pruritus. Fälle von Bronchospasmus, Angioödem und anaphylaktischem Schock sind ebenfalls berichtet worden (siehe Abschnitt 4.3).
- Transaminasenerhöhung, akute Hepatitis, zytolytische Hepatitis, Ikterus, hepatorenales Syndrom und hepatische Enzephalopathie sind aufgetreten (siehe Abschnitt 4.4).
- Ein neonatales Arzneimittelentzugssyndrom ist bei Neugeborenen berichtet worden, deren Mütter während der Schwangerschaft Buprenorphin erhalten hatten. Dieses Syndrom kann leichter sein als ein durch μ -Opioid-Vollagonisten bedingtes Entzugssyndrom und verzögert eintreten. Die Art des Syndroms kann in Abhängigkeit von der Vorgeschichte des Drogenkonsums der Mutter variieren (siehe Abschnitt 4.6).

- Arzneimittelabhängigkeit: Die wiederholte Anwendung von Buprenaddict 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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Behandlung

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

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

Die Anwendung eines Opioid-Antagonisten (d. h. Naloxon) wird trotz des im Vergleich zur Wirkung bei Opioid-Vollagonisten möglicherweise mäßigen Effekts bei der Behebung der Atemsymptome durch Buprenorphin empfohlen. Wird Naloxon angewendet, ist bei der Festlegung der Behandlungsdauer und der medizinischen Überwachung, die zur Behebung der Auswirkungen einer Überdosis erforderlich sind, die lange Wirkdauer von Buprenorphin zu berücksichtigen. Naloxon kann schneller als Buprenorphin 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 der Opiatabhängigkeit
ATC-Code: N07BC01

Wirkmechanismus

Buprenorphin ist ein partieller Opioid-Agonist/Antagonist, der an die μ (my)- und κ (kappa)-Rezeptoren des ZNS bindet. Seine Wirksamkeit bei der Opioid-Erhaltungstherapie beruht auf seiner langsam reversiblen Bindung an die μ -Rezeptoren, die über einen längeren Zeitraum das Bedürfnis des opioidabhängigen Patienten nach Drogen weitgehend reduziert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Im Rahmen klinisch-pharmakologischer Studien bei Opiatabhängigen wurde bei einer Reihe von Parametern, darunter positive Stimmung, „gute Wirkung“ und Atemdepression, ein Ceiling-Effekt 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.

Plasmaspitzenkonzentrationen werden 90 Minuten nach sublingualer Anwendung erreicht. Das maximale Dosis-Konzentrations-Verhältnis ist zwischen 2 mg und 16 mg linear.

Verteilung

Der Resorption von Buprenorphin folgt eine rasche Verteilungsphase mit einer Halbwertszeit von 2-5 Stunden.

Biotransformation und Elimination

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

Die Eliminierung von Buprenorphin verläuft mit einer langen terminalen Eliminationsphase von 20-25 Stunden bi- oder triexponentiell. Dies ist zum einen auf die Rückresorption von Buprenorphin nach der Hydrolyse des konjugierten Derivats im Darm und zum anderen auf den ausgeprägten lipophilen Charakter des Moleküls zurückzuführen.

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

Leberfunktionsstörung

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

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

Tabelle 2: Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung auf die pharmakokinetischen Parameter von Buprenorphin nach Verabreichung von Buprenorphin/Naloxon (im Unterschied zu gesunden Probanden)

PK Parameter	Leichte Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Stadium A) (n = 9)	Mittelschwere Leberfunktions- störung (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}	ähnlich zur 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, intraperitonealer bzw. oraler Verabreichung 26, 94 bzw. 261 mg/kg. Die LD₅₀-Werte bei Ratten betrugen bei intravenöser, intraperitonealer bzw. oraler Verabreichung 35, 243 bzw. 600 mg/kg.

Bei der kontinuierlichen Gabe an Beagle-Hunde (subkutan über einen Monat), Rhesusaffen (oral über einen Monat) und Ratten und Paviane (intramuskulär über sechs Monate) zeigte Buprenorphin eine bemerkenswert niedrige Gewebe- und biochemische 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 gab es keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität oder die allgemeine reproduktive Funktion, allerdings kam es unter der höchsten intramuskulären Dosis (5 mg/kg/Tag) bei den Muttertieren zu Geburtsschwierigkeiten 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
- Lactose-Monohydrat
- Mannitol (Ph.Eur.)
- Natriumcitrat (Ph.Eur.)
- Natriumstearylformarat (Ph.Eur.)
- vorverkleisterte Stärke (Mais)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese 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 ZULASSUNGEN

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Buprenaddict 0,4 mg
79920.00.00



Buprenaddict 2 mg
79921.00.00

Buprenaddict 8 mg
79922.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen: 03. August 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 15. Mai 2018

10. STAND DER INFORMATION

August 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel