

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Buprenorfine Mylan 0,4 mg, tabletten voor sublinguaal gebruik  
Buprenorfine Mylan 2 mg, tabletten voor sublinguaal gebruik  
Buprenorfine Mylan 8 mg, tabletten voor sublinguaal gebruik

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet voor sublinguaal gebruik bevat 0,4 mg buprenorfine (als buprenorfine hydrochloride).  
Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 19,71 mg lactosemonohydraat.

Elke tablet voor sublinguaal gebruik bevat 2 mg buprenorfine (als buprenorfine hydrochloride).  
Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 33,08 mg lactosemonohydraat.

Elke tablet voor sublinguaal gebruik bevat 8 mg buprenorfine (als buprenorfine hydrochloride).  
Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 30,90 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet voor sublinguaal gebruik.

*Buprenorfine Mylan 0,4 mg, tabletten voor sublinguaal gebruik*  
Witte, ronde, biconvexe, ongecoate tablet met aan één zijde bedrukt met “→”.

*Buprenorfine Mylan 2 mg, tabletten voor sublinguaal gebruik*  
Witte, ronde, biconvexe, ongecoate tablet met aan één zijde bedrukt met “2” en aan de andere zijde met “→”.

*Buprenorfine Mylan 8 mg, tabletten voor sublinguaal gebruik*  
Witte, ronde, biconvexe, ongecoate tablet met aan één zijde bedrukt met “8 ” en aan de andere zijde met “→”.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Substitutiebehandeling voor sterke opioïdverslaving, in het kader van een uitgebreide behandeling op medisch, sociaal en psychologisch vlak.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De behandeling is bestemd voor volwassenen en kinderen van 16 jaar en ouder die erin toegestemd hebben behandeld te worden voor hun opioïden verslaving.

#### *Te nemen voorzorgsmaatregelen voorafgaand aan de inductie*

Voorafgaand aan het starten van de behandeling moet aandacht worden besteed aan het type opioïdeafhankelijkheid (of deze opioïde lang- of kortwerkend is), hoeveel tijd verstreken is sinds het laatste opioïdegebruik en wat de mate van afhankelijkheid ervan is. Om plotselinge onthouding te vermijden, mag inductie met buprenorfine worden toegepast wanneer objectieve en duidelijke tekenen

van onthouding zichtbaar zijn (aangetoond bv. door een score die wijst op lichte tot matige ontweningsverschijnselen op de gevalideerde Clinical Opioid Withdrawal Scale (COWS, klinische onthoudingsschaal)).

- **Voor patiënten die afhankelijk zijn van heroïne of kortwerkende opioïden** moet de eerste dosis van buprenorfine tabletten worden ingenomen zodra de verschijnselen van onthouding zich openbaren, maar dit mag niet binnen 6 uur na het laatste opioïde gebruik plaatsvinden.
- **Voor patiënten die methadon krijgen**, moet de dosis methadon tot een maximum van 30 mg/dag worden verminderd voordat kan worden begonnen met de buprenorfine-therapie. Buprenorfine kan de symptomen van onthouding bij patiënten die afhankelijk zijn van methadon versnellen. De eerste dosis buprenorfine mag alleen worden ingenomen zodra verschijnselen van onthouding zich openbaren, en mag in het algemeen niet binnen 24 uur na het laatste methadongebruik door de patiënt plaatsvinden. Dit vanwege de lange halfwaardetijd van methadon.

Het wordt aanbevolen om voor de start van de behandeling de uitgangswaarde van de leverfunctie te onderzoeken en om de virale hepatitis-status te documenteren.

#### Aanvangstherapie (inductie)

De initiële dosis varieert van 0,8 tot 4 mg, toegediend als één enkele dagdosis.

#### Dosisaanpassing en onderhoudsdosis:

De onderhoudsdosis varieert per individu en moet bepaald worden door de dosis progressief te verhogen tot de minimale werkzame dosis wordt vastgesteld. De maximale dagelijkse dosis mag niet meer dan 32 mg bedragen. De dosis wordt aangepast naargelang de herevaluatie van de klinische en psychologische status van de patiënt.

#### Behandeldoelen, dosisreductie en stopzetting

Voordat de behandeling met Buprenorfine Mylan, tabletten voor sublinguaal gebruik wordt gestart, moet er samen met de patiënt een behandelstrategie worden afgesproken, inclusief de behandelingsduur en de behandeldoelen. Tijdens de behandeling moet er regelmatig contact zijn tussen de arts en de patiënt om de noodzaak van voortzetting van de behandeling te beoordelen, stopzetting te overwegen en indien nodig de dosering aan te passen. Wanneer een patiënt geen behandeling meer met Buprenorfine Mylan, tabletten voor sublinguaal gebruik nodig heeft, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om ontweningsverschijnselen te voorkomen (zie rubriek 4.4).

Na een voldoende lange periode van stabilisatie kan de dosering geleidelijk afgebouwd worden naar een lagere onderhoudsdosis; in sommige positieve gevallen kan de behandeling stopgezet worden. Doordat de tabletten voor sublinguaal gebruik beschikbaar zijn in een dosis van respectievelijk 0,4 mg, 2 mg en 8 mg, is het mogelijk de dosering te verlagen. Na het stopzetten van de behandeling met buprenorfine moeten de patiënten gevolgd blijven worden vanwege het risico op recidief.

#### Speciale populaties

##### Ouderen

De veiligheid en werkzaamheid van buprenorfine bij oudere patiënten met een leeftijd van 65 jaar of ouder is niet vastgesteld.

##### Leveraandoeningen:

Patiënten die positief worden bevonden voor virale hepatitis, gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken (zie rubriek 4.5) en/of bestaande leverstoornissen hebben lopen een verhoogd risico op versnelde leverschade. Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van toxiciteit of overdosering veroorzaakt door verhoogde spiegels van buprenorfine (zie rubriek 4.4). Buprenorfine dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met leveraandoeningen (zie rubriek 5.2). Buprenorfine is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leveraandoeningen (zie rubriek 4.3).

#### Nieraandoeningen:

Het is in het algemeen niet noodzakelijk om de dosis buprenorfine aan te passen bij patiënten met nierinsufficiëntie. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met ernstige nieraandoeningen waarbij een dosisaanpassing nodig kan zijn ( $CL_{cr} < 30$  ml/min) (zie rubriek 5.2).

#### Pediatrische patiënten

Buprenorfine is gecontra-indiceerd bij kinderen onder de leeftijd van 16 jaar (zie rubriek 4.3).

#### Wijze van toediening

De toediening is sublinguaal. Artsen moeten hun patiënten ervan op de hoogte stellen dat de sublinguale toediening de enige effectieve en veilige toedieningsweg is voor dit geneesmiddel. De tablet moet onder de tong gehouden worden totdat hij opgelost is, wat gewoonlijk na 5 à 10 minuten het geval is.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Kinderen en jongeren jonger dan 16 jaar.
- Ernstige respiratoire insufficiëntie.
- Ernstige leverinsufficiëntie.
- Acut alcoholisme of *delirium tremens*.
- Gelijktijdige toediening van opioïdantagonisten (naltrexon, nalmeafeen) voor de behandeling van afhankelijkheid van alcohol of opioïden.

### **4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Dit geneesmiddel wordt uitsluitend aanbevolen voor de behandeling van verslaving aan opioïden. Het wordt eveneens aangeraden dat de behandeling wordt voorgeschreven door een arts die uitgebreide behandeling van de opioïdeverslaafden verzekert.

#### Verkeerd gebruik, misbruik en recreatief gebruik

Buprenorfine kan net als andere opioïden, legale of illegale, worden misbruikt of verkeerd gebruikt. Risico's van verkeerd gebruik en misbruik kunnen onder meer zijn overdosering, verspreiding van via bloed overdraagbare virale of gelokaliseerde en systemische infecties, ademhalingsdepressie en leverbeschadiging. Misbruik van buprenorfine door iemand anders dan de patiënt voor wie het middel was bedoeld, levert een extra risico op van nieuwe verslaafde patiënten die buprenorfine gebruiken als primair verdovend middel en dit kan optreden wanneer het geneesmiddel direct door de bedoelde patiënt voor clandestien gebruik wordt verdeeld of wanneer het geneesmiddel niet goed tegen diefstal wordt beveiligd.

Sub-optimale behandeling met buprenorfine kan aanzetten tot verkeerd gebruik van medicatie door de patiënt, wat leidt tot overdosering of staken van de behandeling door de patiënt. Een patiënt die een te lage dosering buprenorfine krijgt kan blijven reageren op ongecontroleerde ontwenningssymptomen door zelfmedicatie met opioïden, alcohol of andere sedativa/hypnotica zoals benzodiazepinen.

#### Tolerantie en stoornis in het gebruik van opioïden (misbruik en afhankelijkheid)

Tolerantie, fysieke en psychologische afhankelijkheid en opioïdengebruiksstoornis (OUD) kunnen zich ontwikkelen bij herhaalde toediening van opioïden zoals Buprenorfine Mylan, tabletten voor sublinguaal gebruik. Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van Buprenorfine Mylan, tabletten voor sublinguaal gebruik kan leiden tot een overdosis en/of de dood. Het risico op het ontwikkelen van OUD is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis (ouders of broers en zussen) van middelenmisbruiksstoornissen (inclusief alcoholgebruiksstoornis), bij huidige

tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere psychische stoornissen (bijv. ernstige depressie, angst en persoonlijkheidsstoornissen).

Voordat de behandeling met Buprenorfine Mylan, tabletten voor sublinguaal gebruik wordt gestart en tijdens de behandeling, moeten de behandeldoelen en een beëindigingsplan met de patiënt worden overeengekomen (zie rubriek 4.2).

Patiënten zullen moeten worden gecontroleerd op tekenen van afhankelijkheid (bijvoorbeeld te vroege verzoeken om herhaalrecepten). Dit omvat de beoordeling van gelijktijdig gebruikte opioïden en psychoactieve geneesmiddelen (zoals benzodiazepines). Voor patiënten met tekenen en symptomen van OUD moet overleg met een verslavingspecialist worden overwogen.

#### Risico van gelijktijdig gebruik met sederende middelen zoals benzodiazepines of verwante middelen

Gelijktijdig gebruik van Buprenorfine Mylan met sederende middelen zoals benzodiazepines of verwante middelen kunnen leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en dood. Door deze risico's moet gelijktijdig gebruik met deze sederende middelen alleen overwogen worden bij patiënten waarvoor alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Wanneer besloten wordt om Buprenorfine Mylan gelijktijdig voor te schrijven met sederende middelen, moet de laagst effectieve dosis gebruikt worden en moet de duur van de behandeling zo kort mogelijk zijn.

Een aantal sterfgevallen als gevolg van ademhalingsdepressie werd gemeld, in het bijzonder voor gevallen waarbij buprenorfine in combinatie met benzodiazepinen werd gebruikt (zie rubriek 4.5) of wanneer buprenorfine niet in overeenstemming met de voorschrijfinformatie werd gebruikt. Ook zijn sterfgevallen gemeld die geassocieerd werden met een gelijktijdige toediening van buprenorfine en andere ademhalingsonderdrukkende middelen, zoals alcohol of andere opioïden. Als buprenorfine wordt toegediend aan personen zonder opioïdeafhankelijkheid die de effecten van opioïden niet verdragen, kan mogelijk fatale ademhalingsdepressie optreden.

De patiënten moeten nauwkeuring gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. Het wordt daarom sterk aanbevolen om patiënten en hun verzorgers te informeren dat zij letten op deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van dit middel bij patiënten met ademhalingsinsufficiëntie (bijvoorbeeld chronische obstructieve longaandoening, astma, cor pulmonale, verminderde ademhalingsreserve, hypoxie, hypercapnie, reeds bestaande ademhalingsdepressie of kyfoscoliose (kromming van de wervelkolom die kortademigheid tot gevolg kan hebben)).

Buprenorfine kan ernstige, mogelijk fatale ademhalingsdepressie veroorzaken bij kinderen en niet-afhankelijke personen die het middel per ongeluk of opzettelijk inslikken. Patiënten moeten gewaarschuwd worden de blisterverpakking veilig op te bergen, nooit van tevoren te openen, buiten het bereik van kinderen en andere huisgenoten te houden en dit geneesmiddel niet te gebruiken in aanwezigheid van kinderen. Bij onopzettelijke of vermoedelijke inname moet onmiddellijk contact worden opgenomen met de spoedeisende hulpdienst.

#### CZS-depressie

Buprenorfine kan slaperigheid veroorzaken, in het bijzonder indien het in combinatie met alcohol of met CZS onderdrukkende middelen (zoals benzodiazepinen, tranquilizers, sedativa of hypnotica) (zie rubriek 4.5 en 4.7) wordt ingenomen.

#### Afhankelijkheid

Buprenorfine is een partiële agonist op de  $\mu$  (mu)-opiatreceptor en een chronische toediening veroorzaakt afhankelijkheid van het opioïde type. Onderzoeken bij dieren en klinische ervaringen hebben aangetoond dat buprenorfine afhankelijkheid kan veroorzaken, maar in mindere mate dan bij een volledige agonist.

Het plotseling staken van de behandeling wordt niet aanbevolen, omdat dit kan leiden tot een

afkicksyndroom dat in aanvang kan worden vertraagd.

#### Hepatitis en hepatische voorvallen

Gevalen van acute leverbeschadiging zijn gemeld bij patiënten die verslaafd zijn aan opioïden, zowel in klinische onderzoeken als in rapporten over bijwerkingen nadat het middel op de markt was gebracht. Het afwijkingenspectrum varieert van voorbijgaande asymptomatische verhogingen van hepatische transaminasen tot casusrapporten van cytolytische hepatitis, leverfalen, levernecrose, hepatorenaal syndroom, hepatische encefalopathie en overlijden. In veel gevallen kunnen de aanwezigheid van reeds bestaande leverenzymafwijkingen, genetische aandoeningen, een infectie met het hepatitis B- of hepatitis C-virus, alcoholmisbruik, anorexia, een gelijktijdig gebruik van andere potentieel hepatotoxische geneesmiddelen (aspirine, amiodaron, protease remmers, isoniazide etc.) of het blijven injecteren van drugs een oorzakelijke of bevorderende rol hebben. Met deze onderliggende factoren moet rekening worden gehouden voordat buprenorfine wordt voorgeschreven en gedurende de behandeling. Wanneer een hepatisch voorval wordt vermoed, is een verdere biologische en etiologische evaluatie vereist. Afhankelijk van de bevindingen kan het gebruik van het geneesmiddel voorzichtig worden gestaakt om onthoudingssymptomen en de terugkeer naar illegaal drugsgebruik te voorkomen. Als de behandeling wordt voortgezet, moet de leverfunctie zorgvuldig worden gemonitord.

Alle patiënten moeten regelmatig leverfunctietesten ondergaan.

Dosis aanpassing moet voorzichtig worden gedaan bij patiënten die CYP3A4 remmers gebruiken, omdat CYP3A4 remmers de plasmaspiegels van buprenorfine kunnen verhogen (zie rubriek 4.5). Patiënten die CYP3A4 remmers gebruiken kunnen worden behandeld met lagere doses.

#### Versnellen van het afkicksyndroom bij opioïdengebruik

Wanneer een behandeling met buprenorfine wordt opgestart, is het belangrijk zich bewust te zijn van het partiële agonistprofiel van buprenorfine. Sublinguale toegediende buprenorfine kan afkickverschijnselen versnellen bij patiënten die afhankelijk zijn van opioïden, indien toegediend voordat de agonist effecten als gevolg van recent opioïde gebruik of misbruik zijn verdwenen. Om het versnellen van afkickverschijnselen te vermijden, moet de inductie met buprenorfine worden toegepast wanneer objectieve onthoudingsverschijnselen duidelijk worden (zie rubriek 4.2).

#### Leverinsufficiëntie

Het effect van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van buprenorfine werd geëvalueerd in een postmarketingstudie. Aangezien buprenorfine uitgebreid worden gemetaboliseerd in de lever, bleken de plasmaspiegels hoger voor buprenorfine bij patiënten met matig ernstige en ernstige leverinsufficiëntie. Patiënten moeten worden gemonitord op tekenen en symptomen van geprecipiteerde opioïdeontwenning, toxiciteit of overdosering veroorzaakt door verhoogde buprenorfinespiegels. Buprenorfine tabletten voor sublinguaal gebruik moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met matig ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3 en 5.2). Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is het gebruik van buprenorfine gecontra-indiceerd.

#### Nierinsufficiëntie

Eliminatie via de nier speelt een relatief kleine rol (ongeveer 30%) in de algehele klaring van buprenorfine, daarom is geen dosis aanpassing gebaseerd op nierfunctie in het algemeen nodig. Metabolieten van buprenorfine stapelen zich op bij patiënten met nierfalen. Voorzichtigheid wordt aanbevolen bij dosering van patiënten met ernstige nieraandoeningen (creatinine klaring < 30 ml/min) (zie rubriek 5.2).

Het is belangrijk om zeer zorgvuldig gecontroleerd te worden in de volgende gevallen:

- Patiënten waarvan het bewezen is of die verdacht worden ECG abnormaliteiten te hebben (verlengde QT interval in het ECG) of elektrolyt instabiliteit, vooral kalium deficiëntie (hypokaliëmie).

- Elke klinisch significantie reductie in hartslag (bradycardie)
- Alle behandeling met bepaalde medicijnen voor aritmie (klasse I en III anti-aritmische geneesmiddelen)

#### Gebruik bij jongeren

Als gevolg van gebrek aan gegevens bij jongeren (leeftijd 16-18 jaar) dienen patiënten in deze groep zorgvuldig gecontroleerd te worden tijdens behandeling.

#### Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

Opioiden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, waaronder centrale slaapapneu (CSA) en slaapgerelateerde hypoxemie. Het gebruik van opioiden verhoogt het risico op CSA op een dosisafhankelijke manier. Overweeg bij patiënten met CSA om de totale dosis opioiden te verlagen.

#### Algemene waarschuwingen die relevant zijn voor het toedienen van opioiden

Opioiden kunnen orthostatische hypotensie veroorzaken bij ambulante patiënten.

Door opioiden kan de druk van het hersenvocht toenemen, wat stuipen tot gevolg kan hebben. Opioiden dienen daarom met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met hoofdletsel of een intracraniale laesie, patiënten in andere omstandigheden waarin de druk van het hersenvocht toegenomen kan zijn en patiënten met een voorgeschiedenis van stuipen.

Opioiden dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met hypotensie, prostaathypertrofie of ureterstenose.

Opioïdegeïnduceerde miose, veranderingen in het bewustzijnsniveau en veranderingen in de perceptie van pijn als symptoom van een aandoening kunnen de evaluatie van een patiënt verstoren of de diagnose of het klinische verloop van een bijkomende aandoening verhullen.

Opioiden dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met myxoedeem, hypothyreoïdie of adrenocorticale insufficiëntie (bijvoorbeeld de ziekte van Addison).

Het is aangetoond dat opioiden de druk in de ductus choledochus verhogen. Opioiden dienen daarom met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verstoring in de galafvoer.

Opioiden dienen met voorzichtigheid te worden toegediend aan oudere en verzwakte patiënten.

Het gelijktijdige gebruik van mono-amine oxidaseremmers (MAO-remmers) kan de effecten van opioiden versterken (zie rubriek 4.5), gebaseerd op ervaringen met morfine.

#### Serotoninesyndroom

Gelijktijdige toediening van buprenorfine en andere serotonerge middelen, zoals MAO-remmers, selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), serotonine-norepinefrine-heropnameremmers (SNRI's) of tricyclische antidepressiva, kan leiden tot serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening (zie rubriek 4.5).

Als een gelijktijdige behandeling met andere serotonerge middelen klinisch gerechtvaardigd is, wordt geadviseerd de patiënt nauwlettend in de gaten te houden, met name bij aanvang van de behandeling en bij dosisverhogingen.

Mogelijke symptomen van serotoninesyndroom zijn een veranderde geestelijke toestand, autonome instabiliteit, neuromusculaire afwijkingen en/of gastro-intestinale symptomen.

Bij vermoeden van serotoninesyndroom moet dosisverlaging of stopzetting van de behandeling

worden overwogen, afhankelijk van de ernst van de symptomen.

#### Hulpstof:

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Vermijd het gebruik van buprenorfine samen met alcoholhoudende dranken of geneesmiddelen die alcohol bevatten. Alcohol verhoogt het sedatief effect van buprenorfine (zie rubriek 4.7)

Voorzichtigheid is geboden wanneer buprenorfine gelijktijdig wordt gebruikt met:

- Sederende middelen zoals benzodiazepines of verwante middelen: gelijktijdig gebruik van opioïden met sederende middelen zoals benzodiazepines of verwante middelen verhogen het risico op sedatie, ademdepressie, coma en dood, door het toegevoegde CZS dempende effect. De dosis en duur van het gelijktijdig gebruik moet beperkt zijn (zie rubriek 4.4). Patiënten moeten worden gewaarschuwd dat het erg gevaarlijk om tijdens het gebruik van dit geneesmiddel zelf niet-voorgeschreven benzodiazepines toe te dienen en dat zij alleen gelijktijdig met dit geneesmiddel benzodiazepines mogen gebruiken wanneer dit door de arts is opgedragen (zie rubriek 4.4).
- Andere stoffen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken: andere opioïdderivaten (bijv. methadon, analgetica en antitussiva), bepaalde antidepressiva, sedatieve H1-receptorantagonisten, barbituraten, benzodiazepines, andere anxiolytica dan benzodiazepines, neuroleptica, clonidine en verwante stoffen. Deze combinaties verhogen de onderdrukking van het centraal zenuwstelsel. De verminderde mate van alertheid kan ervoor zorgen dat het besturen van voertuigen en gebruik van machines gevaarlijk worden.
- Opioïde analgetica: Geschikte pijnstilling kan moeilijk zijn om te bereiken wanneer een volledige opioïde agonist wordt toegediend bij patiënten die buprenorfine ontvangen. De kans op overdosering bestaat ook met een volledige agonist, met name bij pogingen om de partieel agonistische effecten van buprenorfine tegen te gaan of wanneer het plasmaniveau van buprenorfine afneemt.
- Naltrexon en nalmefeen: zijn opioïdeantagonisten die de farmacologische effecten van buprenorfine kan blokkeren. Bij opioïde verslaafde patiënten die momenteel buprenorfine behandeling ontvangen, kan naltrexon en nalmefeen een versnelde en plotselinge aanval van langdurige en hevige opioïdeontwenningverschijnselen veroorzaken. Voor patiënten die momenteel een behandeling krijgen met naltrexon of nalmefeen, kunnen de bedoelde therapeutische effecten van toediening van buprenorfine geblokkeerd worden door de antagonisten naltrexon en nalmefeen.
- CYP3A4-remmers: een interactiestudie naar buprenorfine met ketoconazol (een krachtige remmer van CYP3A4) resulteerde in een verhoogde C<sub>max</sub> en AUC (gebied onder de curve) van buprenorfine (respectievelijk ongeveer 70 % en 50 %) en, in mindere mate, van norbuprenorfine. Patiënten die buprenorfine krijgen, moeten zorgvuldig worden gemonitord en hebben mogelijk een dosisvermindering nodig indien het middel wordt gecombineerd met krachtige CYP3A4-remmers (bijvoorbeeld proteaseremmers zoals ritonavir, nelfinavir of indinavir of azole-antischimmelmiddelen zoals ketoconazol of itraconazol, macrolideantibiotica).
- CYP3A4-inducers: gelijktijdig gebruik van CYP3A4-inducers en buprenorfine kan een verlaging van de plasmaconcentratie van buprenorfine tot gevolg hebben, waardoor mogelijk de behandeling van opioïdeafhankelijkheid met buprenorfine niet optimaal is. Het wordt aanbevolen om patiënten die buprenorfine krijgen, nauwgezet te volgen als zij tevens inducers (bijvoorbeeld fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne, rifampicine) toegediend krijgen. Het kan nodig zijn de dosis van buprenorfine of de CYP3A4-inducer aan te passen.
- MAO-remmers (Mono-amine-oxidase-remmers): Potentiële versterking van de effecten van opioïden, op basis van de ervaring met morfine (zie rubriek 4.4 serotoninesyndroom). Theoretisch gezien kan, als patiënten bepaalde antidepressiva (MAO-remmers) krijgen toegediend binnen 14 dagen voorafgaand aan de toediening van opioïden, dit leiden tot mogelijk levensbedreigende

interacties die de hersen-, ademhalings- en bloedsomloopfunctie beïnvloeden. Het wordt aanbevolen om de combinatie van geneesmiddelen tot 2 weken na het stoppen met MAO-remmers te vermijden.

- Serotonerge geneesmiddelen, zoals MAO-remmers, selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) of tricyclische antidepressiva aangezien het risico op het serotoninesyndroom, een mogelijk levensbedreigende aandoening, is verhoogd (zie rubriek 4.4).
- Gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) kan leiden tot onderdrukte ademhaling, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden.
- Anticholinergica of geneesmiddelen met anticholinerge activiteit (bijv. tricyclische antidepressiva, antihistaminica, antipsychotica, spierverslappers, anti-Parkinson geneesmiddelen) kunnen leiden tot verhoogde anticholinerge bijwerkingen.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte gegevens over het gebruik van buprenorfine in zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Buprenorfine dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt tenzij het mogelijke voordeel opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Tegen het einde van de zwangerschap kan buprenorfine ademhalingsdepressie bij de pasgeborene veroorzaken, zelfs na een korte periode van toediening. Langetermijn toediening tijdens de laatste drie maanden van de zwangerschap kan leiden tot ontwenningverschijnselen bij pasgeborenen (bijvoorbeeld hypertonie, neonatale trillingen, neonatale agitatie, myoclonus of convulsies). Het syndroom is in het algemeen vertraagd van enkele uren tot enkele dagen na geboorte. Als gevolg van de lange halfwaardetijd van buprenorfine moet neonatale controle voor enkele dagen worden overwogen bij het eind van de zwangerschap om het risico op ademhalingsdepressie of ontwenningverschijnselen bij neonaten te voorkomen..

##### Borstvoeding

Buprenorfine en de metaboliëten worden uitgescheiden in de borstvoeding en buprenorfine dient met voorzichtigheid gebruikt te worden in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen of beperkte gegevens over de effecten van buprenorfine op vruchtbaarheid bij de mens. Er is geen effect van buprenorfine op vruchtbaarheid waargenomen bij dieren (zie rubriek 5.3). Op basis van AUC-waarden is er in dierstudies een afname van de vrouwelijke vruchtbaarheid gemeld bij hoge doses (systemische blootstelling >2,4 maal de menselijke blootstelling bij de maximaal aanbevolen dosis van 24 mg buprenorfine) Zie rubriek 5.3.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Buprenorfine heeft geringe tot matige invloed op het vermogen om machines te bedienen wanneer toegediend aan opioïde verslaafde patiënten. Buprenorfine kan slaperigheid, duizeligheid of verminderd denken veroorzaken, met name tijdens het begin van de behandeling en na dosis aanpassing. Wanneer het gebruikt wordt in combinatie met alcohol of geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken, is het risico op dit effect verhoogd (zie rubriek 4.4 en 4.5). Daarom moeten patiënten worden gewaarschuwd over het bedienen van gevaarlijke machines in het geval buprenorfine een effect heeft op hun vermogen om dit soort activiteiten uit te voeren (zie rubriek 4.5).

Dit geneesmiddel kan het denkvermogen verminderen en een effect hebben op het vermogen van de patiënt om voertuigen te besturen.



## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen zijn constipatie en de bijwerkingen die gerelateerd zijn aan ontwenningverschijnselen (d.w.z. slapeloosheid, hoofdpijn, misselijkheid, hyperhidrose) en pijn.

### Een lijst in tabelvorm met de bijwerkingen

In tabel 1 wordt een samenvatting gegeven van:

- de bijwerkingen die zijn gemeld bij klinische hoofdonderzoeken. De frequentie van onderstaande mogelijke bijwerkingen is volgens de volgende conventie gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).
- De meest gemelde bijwerkingen tijdens post-marketing bewaking. Bijwerkingen die plaatsvonden bij ten minste 1% van de meldingen van artsen en die beschouwd worden als te verwachten zijn opgenomen. Frequentie van de bijwerkingen die niet gemeld zijn in hoofdonderzoeken kunnen niet worden geschat en zijn weergegeven als niet bekend.

Tabel 1: Bijwerkingen waargenomen in hoofdstudies en / of postmarketing bewaking opgesomd per lichaamssysteem		
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak:	Bronchitis, infectie, influenza, faryngitis, rhinitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak:	Lymfadenopathie
Immuunsysteemaandoeningen	Zeer zelden:	Anafylactische shock, bronchospasme
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak:	Verminderde eetlust
Psychische stoornissen	Zeer vaak:	Slapeloosheid
	Vaak:	Agitatie, angst, depressie, vijandigheid, nervositeit, paranoia, abnormaal denken
	Soms:	Hallucinaties
	Niet bekend:	Geneesmiddelen afhankelijkheid
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak:	hoofdpijn
	Vaak:	Duizeligheid, hypertonie, migraine, paraesthesie, slaperigheid, syncope, tremor
Oogaandoeningen	Vaak:	Traanstoornis, mydriasis
Ooraandoeningen	Vaak:	Vertigo
Hartaandoeningen	Vaak:	QT interval verlening in het ECG, hartkloppingen
Bloedvataandoeningen	Vaak:	Vasodilatatie, orthostatische hypotensie, hypertensie

Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen	Vaak:	Hoest, dyspneu, geeuwen, rinorroe
	Soms:	Respiratoire depressie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak:	Misselijkheid
	Vaak:	Buikpijn, constipatie, diarree, droge mond, dyspepsie, maagdarmsstelsel aandoeningen, winderigheid, tandaandoeningen, braken
	Niet bekend:	Tand cariës
Lever- en galaandoeningen	Soms:	Hepatische necrosis, hepatitis*
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak:	hyperhidrosis
	Vaak:	Huiduitslag
	Zeer zelden:	Angioneurotisch oedeem (Quincke oedeem)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Vaak:	Arthralgie, rugpijn, botpijn, spierspasmen, myalgie, nekpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Niet bekend:	Urine retentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak:	Dysmenorroe
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak:	Asthenie, geneesmiddel ontwenningssyndroom, pijn
	Vaak:	Borstpijn, rillingen, malaise, perifeer oedeem, pyrexie
	Niet bekend:	Neonataal geneesmiddelen ontwenningssyndroom
Onderzoeken	Vaak:	Elektrocardiogram abnormaal, elektrocardiogram QT verlengd, ECG afwijkingen (QT verlenging)

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Onderstaande is een samenvatting van andere post-marketing meldingen van bijwerkingen die beschouwd worden als ernstig of anderszins vermeldbaar:

- \* Bij misbruik door IV-infusie werden locale reacties en soms septische (abces, cellulitis) en potentieel ernstige acute hepatitis en andere infecties zoals pneumonie, endocarditis gemeld (zie rubriek 4.4).
- Bij patienten die zich melden met een duidelijke afhankelijkheid van drugs kan een eerste toediening van buprenorfine zorgen voor een afkicksyndroom dat te vergelijken is met dat van naloxon (zie rubrieken 4.2 en 4.4).
- De meest voorkomende signalen en symptomen van overgevoeligheid zijn uitslag, netelroos en pruritus. Gevallen van bronchospasme, angio-oedeem en anafylactische shock zijn gerapporteerd

(zie rubriek 4.3).

- Transaminase toename, hepatitis, acute hepatitis, cytolytische hepatitis, geelzucht, hepatorenaal syndroom, hepatische encefalopathie en levernecrose zijn opgetreden (zie rubriek 4.4).
- Neonatale ontwenningsverschijnselen zijn gerapporteerd bij pasgeborenen van vrouwen die buprenorfine gekregen hebben tijdens de zwangerschap. De verschijnselen kunnen milder zijn dat wat gezien wordt bij een volledige  $\mu$ -opioïde agonist en kan vertraagd zijn bij aanvang. De aard van het syndroom kan variëren afhankelijk van de geschiedenis van geneesmiddelgebruik van de moeder (zie rubriek 4.6).
- Hallucinaties, orthostatistische hypotensie, urineretentie en duizeligheid zijn gerapporteerd.

#### Drugsverslaving

Herhaaldelijk gebruik van Buprenorfine Mylan, tabletten voor sublinguaal gebruik kan leiden tot drugsverslaving, zelfs bij therapeutische doses. Het risico op drugsverslaving kan variëren afhankelijk van de individuele risicofactoren, de dosering en de duur van de opioïdenbehandeling van de patiënt (zie rubriek 4.4).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

### **4.9 Overdosering**

#### Symptomen

Het is mogelijk dat niet-tolerante personen (vooral kinderen) gevaarlijk vergiftigd (bedwelmd) raken door doses die in lagere doses worden toegediend dan normaal bij substitutietherapie. De symptomen van overmatige effecten van buprenorfine worden gekenmerkt door verschijnselen als desoriëntatie en orthostatistische hypotensie. Een ademhalingsdepressie als gevolg van CZS-depressie is het primaire symptoom waarvoor een interventie vereist is in het geval van overdosering omdat dit kan leiden tot een ademhalingsstilstand en de dood. Tot de verschijnselen van overdosering kunnen ook somnolentie, amblyopia, miose, hypotensie, misselijkheid, braken en/of spraakstoornissen behoren.

#### Behandeling

Algemene ondersteunende maatregelen moeten worden ingesteld, inclusief een zorgvuldige monitoring van de respiratoire en cardiale status van de patiënt. Een symptomatische behandeling van respiratoire depressie moet ingesteld worden en intensive care-maatregelen dienen genomen te worden. Een doorgankelijke luchtweg en geassisteerde of gecontroleerde ventilatie moeten verzekerd zijn. De patiënt moet worden overgebracht naar een omgeving waar volledige reanimatiefaciliteiten aanwezig zijn. Het gebruik van een opioïd-antagonist (bv. naloxon) wordt aanbevolen ondanks het geringe effect dat het kan hebben op de inversie van de door buprenorfine veroorzaakte respiratoire symptomen, in vergelijking met de effecten ervan op volledige-agonisten-opioïdenagentia.

Bij de bepaling van de behandelingsduur om de overdoseringsverschijnselen te doen omkeren, moet rekening gehouden worden met de lange werkingsduur van buprenorfine. Naloxon kan sneller worden geklaard dan buprenorfine, waardoor eerder beheerste symptomen van een buprenorfine-overdosering kunnen terugkomen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddel dat gebruikt wordt bij opioïdverslaving. ATC-code: N07 BC01

### Werkingsmechanisme

Buprenorfine is een opioïde partiële agonist/antagonist die zich aan de  $\mu$ - en  $\kappa$ -receptoren in de hersenen bindt. De activiteit van buprenorfine tijdens de opioïd-substitutiebehandeling wordt toegeschreven aan de trage reversibele binding aan de  $\mu$ -receptoren die, op lange termijn, de behoefte van de opioïde-afhankelijke patiënt minimaliseren.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Tijdens klinisch farmacologische onderzoeken bij opiaatverslaafden werd aangetoond dat buprenorfine een maximaal effect had op een aantal parameters, waaronder goed humeur, “goed effect” en respiratoire depressie.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Wanneer buprenorfine oraal wordt ingenomen, ondergaat het een first-pass-metabolisme met N-dealkylering en glucuroconjugatie in de dunne darm en de lever. Hierdoor is dit geneesmiddel niet geschikt voor toediening langs orale weg.

De maximale plasmaconcentraties worden 90 minuten na sublinguale toediening bereikt en de maximale dosis-concentratieverhouding is lineair, tussen 2 mg en 16 mg.

### Distributie

De absorptie van buprenorfine wordt gevolgd door een snelle distributiefase en de halfwaardetijd bedraagt 2 tot 5 uur.

### Biotransformatie

Buprenorfine wordt gemetaboliseerd door 14-N-dealkylering tot N-desalkyl-buprenorfine (ook norbuprenorfine genoemd) via CYP3A4 en door glucuroconjugatie van het oorspronkelijke molecuul en de gedealkyleerde metaboliet. Norbuprenorfine is een agonist van de  $\mu$ -receptoren en heeft een geringe intrinsieke activiteit.

### Eliminatie

De eliminatie van buprenorfine is bi- of tri-exponentieel, met een lange terminale eliminatiefase van 20 tot 25 uur, gedeeltelijk vanwege de reabsorptie van buprenorfine na intestinale hydrolyse van het geconjugeerde derivaat en gedeeltelijk vanwege het sterk lipofiele karakter van het molecuul.

Buprenorfine wordt hoofdzakelijk uitgescheiden via de feces door biliaire excretie van de geglucuroconjugeerde metabolieten (70%); de rest wordt geëlimineerd via de urine.

### Leverinsufficiëntie

Het effect van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van buprenorfine en naloxon werd geëvalueerd in een postmarketingstudie.

Tabel 2 vat de resultaten van een klinische studie samen waarin de blootstelling van buprenorphine was vastgesteld na toediening van een enkele dosis Suboxone 2,0/0,5 mg (buprenorfine/naloxon) tablet voor sublinguaal gebruik in gezonde proefpersonen en in proefpersonen met verschillende gradaties van leverinsufficiëntie.

<u>Tabel 2. Effect van leverinsufficiëntie op de farmacokinetische parameters van buprenorfine na toediening van buprenorfine/naloxon (wijziging ten opzichte van gezonde proefpersonen)</u>			
<u>PK Parameter</u>	<u>Lichte leverinsufficiëntie</u>	<u>Matige leverinsufficiëntie</u>	<u>Ernstige leverinsufficiëntie</u>

	<u>(Child-Pugh Class A)</u> (n=9)	<u>(Child-Pugh Class B)</u> (n=8)	<u>(Child-Pugh Class C)</u> (n=8)
<u>Buprenorfine</u>			
<u>C<sub>max</sub></u>	<u>1.2-voudige toename</u>	<u>1.1-voudige toename</u>	<u>1.7-voudige toename</u>
<u>AUC<sub>laatste</sub></u>	<u>Vergelijkbaar met controle</u>	<u>1.6-voudige toename</u>	<u>2.8-voudige toename</u>

Globaal gezien nam de plasmablootstelling van buprenorfine ongeveer drievoudig toe bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De chronische toxiciteit werd bepaald bij muizen en ratten na orale en parenterale (intraveneus, intraperitoneaal) toediening. Ongewenste effecten waren gebaseerd op de bekende farmacologische activiteit van buprenorfine. De gemiddelde letale doses (LD50) bij muizen waren 26, 94 en 261 mg/kg voor respectievelijke intraveneuze, intraperitoneale en orale toediening. De gemiddelde letale doses (LD50) bij ratten waren 35, 243 en 600 mg/kg voor respectievelijke intraveneuze, intraperitoneale en orale toediening.

Buprenorfine liet lage weefsel- en biochemische toxiciteit zien bij: beaglehonden na continue subcutane dosering gedurende 1 maand, rhesusapen na orale toediening gedurende 1 maand, en ratten en bavianen na intramusculaire toediening gedurende 6 maanden.

Teratologische en reproductietoxiciteitsonderzoeken bij ratten en konijnen door intramusculaire toediening toonden aan dat buprenorfine embryotoxisch, noch teratogeen is en het geen duidelijk effect heeft op het spenen van jonge dieren. Bij ratten waren er geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid of de algemene voortplantingsfunctie. Chronische toxiciteitsstudies bij ratten en honden van het medium dat voor buprenorfine wordt gebruikt, toonden geen speciaal gevaar voor mensen aan. Er werd bij ratten geen bijwerkingen op de fertiliteit of algemene reproductiefunctie vastgesteld. Echter bij de hoogste intramusculaire dosering (5 mg/kg/dag) vertoonden de moederdieren een moeilijke partus en was er sprake van een verhoogde neonatale mortaliteit.

Studies bij ratten en konijnen leverden bewijs voor foetotoxiciteit, inclusief postimplantatieverlies. Daarnaast resulteerde maternale, orale toediening van hoge doses tijdens de zwangerschap en lactatie in een lichte vertraging van de ontwikkeling van sommige neurologische functies ("surface righting reflex" en "startle response") bij neonatale ratten

Na een 52-weken durende orale dosering van 75 mg/kg/dag trad er minimale tot matige hyperplasie van de galweg geassocieerd met peribilaire fibrose op.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat  
Mannitol  
Maïszetmeel  
Citroenzuur, anhydraat  
Natriumcitraat  
Povidon K30  
Natriumstearylfumaraat

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

0.4 mg - 1 jaar.  
2 en 8 mg - 2 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Buprenorfine Mylan 0,4 mg: Bewaren beneden 25°C.

Buprenorfine Mylan 2 mg en 8 mg: Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/aluminium blisterverpakking met 7, 28, 30, 49 en 70 sublinguale tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen speciale vereisten.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Mylan Pharmaceuticals Ltd  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Ierland

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Buprenorfine Mylan 0,4 mg, tabletten voor sublinguaal gebruik	RVG 102351
Buprenorfine Mylan 2 mg, tabletten voor sublinguaal gebruik	RVG 102355
Buprenorfine Mylan 8 mg, tabletten voor sublinguaal gebruik	RVG 102356

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 september 2009  
Datum van laatste verlenging van de vergunning: 26 maart 2012

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.5 en 4.8: 18 november 2024