

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Buprenorfine SUN 2 mg tabletten voor sublinguaal gebruik
Buprenorfine SUN 8 mg tabletten voor sublinguaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Buprenorfine SUN 2 mg: elke tablet voor sublinguaal gebruik bevat 2,16 mg buprenorfinehydrochloride overeenkomend met 2 mg buprenorfine.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat 29,85 mg lactosemonohydraat en 0,25 mg butylhydroxyanisol (E320).

Buprenorfine SUN 8 mg: elke tablet voor sublinguaal gebruik bevat 8,62 mg buprenorfinehydrochloride overeenkomend met 8 mg buprenorfine.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat 119,40 mg lactosemonohydraat en 1,00 mg butylhydroxyanisol (E320).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet voor sublinguaal gebruik.

2 mg tablet: Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe, niet omhulde tabletten voor sublinguaal gebruik, met een inscriptie "2" aan één zijde, en glad aan de andere zijde.

8 mg tablet: Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe, niet omhulde tabletten voor sublinguaal gebruik, met een inscriptie "8" aan één zijde, en glad aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De behandeling is bestemd voor gebruik bij volwassenen en adolescenten van 15 jaar en ouder die erin toegestemd hebben behandeld te worden voor hun verslaving.

Inductietherapie

Voordat wordt gestart met de behandeling wordt aangeraden de leverfunctie te testen en informatie over de virale hepatitisstatus te verzamelen. Patiënten die positief zijn voor virale hepatitis, die gelijktijdig met andere geneesmiddelen behandeld worden (zie rubriek 4.5) en/of een bestaande gestoorde leverfunctie hebben, lopen risico op het versneld optreden van leverschade. Regelmatige controle van de leverfunctie wordt aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Inductie

Vóór inductie van de behandeling moet rekening gehouden worden met het type opioïdeverslaving (d.w.z. lang- of kortwerkende opioïde), met de tijdsspanne sinds het laatste opioïdegebruik en de mate van de opioïdeverslaving. Om plotselinge ontwenning te vermijden, moet inductie met Buprenorfine SUN plaatsvinden als er objectieve en duidelijke tekenen van ontwenning zijn.

De aanvangsdosis ligt tussen 0,8 mg en 4 mg, toegediend als een enkelvoudige dagelijkse dosis. Buprenorfine SUN is niet beschikbaar als 0,4 mg tablet, dus als een lagere dosis gewenst is, dient men (0,4 mg) tabletten van een andere fabrikant te gebruiken.

- voor opioïdeverslaafden die geen ontwenningsskuur hebben gevolgd: de eerste dosis buprenorfine tablet(ten) moet minstens 4-6 uur nadat de patiënt voor het laatst opioïden gebruikte sublinguaal worden toegediend, of wanneer de eerste ontwenningssymptomen met verlangen naar het opioïde optreden.
- voor patiënten die methadon krijgen: voordat de behandeling met buprenorfine gestart wordt, moet de dosis methadon gereduceerd worden tot maximaal 30 mg/dag. Met buprenorfine kunnen ontwenningssymptomen sneller optreden bij patiënten die verslaafd zijn aan methadon.

Dosisaanpassing en onderhoudsdosis

De dosis dient per patiënt individueel ingesteld te worden. De onderhoudsdosis varieert per individu en moet bepaald worden door de dosis progressief te verhogen tot de minimale werkzame dosis wordt vastgesteld. De gemiddelde dagelijkse onderhoudsdosis is 8 mg. Het merendeel van de patiënten zal kunnen volstaan met een dagelijkse dosis van niet meer dan 16 mg/dag, echter de werkzaamheid en veiligheid van buprenorfine tabletten is klinisch onderzocht bij doses tot 24 mg per dag.

De dosis wordt getitreerd op basis van herevaluatie van de klinische status en de algehele behandeling van de patiënt. Onvoldoende stabilisatie bij een dagelijkse dosis van 16 mg kan verband houden met mogelijk misbruik of psychiatrische comorbiditeiten. In deze gevallen dienen alternatieve behandel mogelijkheden te worden overwogen.

Dagelijkse aflevering van buprenorfine wordt aanbevolen, met name aan het begin van de behandeling. Zodra de toestand van de patiënt stabiel is, mag een hoeveelheid van het product gegeven worden die voor meerdere behandelingsdagen volstaat. Het wordt echter aanbevolen om voor niet meer dan 7 dagen product mee te geven of overeenkomstig lokale voorschriften.

Dosisreductie en beëindiging van de behandeling

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 doses 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 van terugval.

Leverinsufficiëntie

Het effect van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van buprenorfine is onbekend. Aangezien buprenorfine extensief gemetaboliseerd wordt, verwacht men dat de plasmaspiegels hoger zullen zijn bij patiënten met matige en ernstige leverinsufficiëntie.

Nierinsufficiëntie

Het is niet noodzakelijk om de dosis buprenorfine aan te passen bij patiënten met nierinsufficiëntie. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (CL_{Cr}<30ml/min) (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en veiligheid van het gebruik van Buprenorfine SUN bij kinderen en adolescenten. Daarom dient Buprenorfine SUN niet te worden gebruikt bij kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar.

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 binnen 5 à 10 minuten het geval is.

De doeltreffendheid van de behandeling hangt af van de voorgeschreven dosis en de verder geboden combinatie van medische, psychologische, maatschappelijke en educatieve begeleiding van de patiënt.

Behandeldoelen en stopzetting

Voordat de behandeling met Buprenorphine SUN wordt gestart, moet er samen met de patiënt een behandelstrategie worden afgesproken, inclusief de behandelingsduur en behandeldoelen. Tijdens de behandeling moet er regelmatig contact zijn tussen de arts en de patiënt om de noodzaak van voortgezette behandeling te evalueren, stopzetting te overwegen en de dosering indien nodig aan te passen. Wanneer een patiënt geen behandeling met Buprenorphine SUN meer nodig heeft, kan het raadzaam zijn om de dosis geleidelijk af te bouwen om ontwenningsverschijnselen te voorkomen (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- kinderen jonger dan 15 jaar
- ernstige respiratoire insufficiëntie
- ernstige leverinsufficiëntie
- acuut alcoholisme of delirium tremens
- borstvoeding.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Buprenorfine tabletten voor sublinguaal gebruik dienen alleen te worden gebruikt voor de behandeling van opioïdeafhankelijkheid. De behandeling moet bij voorkeur worden voorgeschreven door een arts die voor uitgebreide controle zorgt van de verslaafde patiënt(en).

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 overdosering, verspreiding van via bloed overdraagbare virale of gelokaliseerde en systemische infecties, ademhalingsdepressie en leverbeschadiging zijn. Misbruik van buprenorfine door iemand anders dan de patiënt voor wie het middel is voorgeschreven, levert een extra risico op van nieuwe verslaafde patiënten die buprenorfine gebruiken als primair verdovend middel. 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.

Suboptimale 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 ontwenningsymptomen door zelfmedicatie met opioïden, alcohol of andere sedativa/hypnotica zoals benzodiazepinen.

Om het risico op verkeerd gebruik, misbruik en recreatief gebruik te minimaliseren, moeten artsen passende maatregelen nemen bij het voorschrijven en uitreiken van buprenorfine, bijvoorbeeld door het vroeg in de behandeling uitschrijven van meerdere herhalingsrecepten te vermijden en door de patiënten terug te laten komen voor follow-upbezoeken met een klinische monitoring die past bij de behoeften van de patiënt.

Afhankelijkheid

Buprenorfine is een partiële agonist op de μ (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 (bijv. morfine). Het plotseling staken van de behandeling wordt niet aanbevolen, omdat dit kan leiden tot een afkicksyndroom dat in aanvang kan worden vertraagd.

Ademhalingsdepressie

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 ademhaling onderdrukkende 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.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van buprenorfine bij patiënten met ademhalingsinsufficiëntie (bijvoorbeeld chronische obstructieve longaandoening, astma, cor pulmonale, verminderde ademhalingsreserve, hypoxie, hypercapnie, reeds bestaande ademhalingsdepressie of kyfoscoliose, spinale afwijking die kan leiden tot kortademigheid). Patiënten met de hierboven beschreven fysieke en/of farmacologische risicofactoren moeten worden gecontroleerd en een dosisverlaging kan worden overwogen.

Buprenorfine kan ernstige, mogelijk fatale ademhalingsdepressie veroorzaken bij kinderen en niet-afhankelijke personen die het middel per ongeluk of opzettelijk inslikken. Kinderen en personen zonder opioïdeafhankelijkheid moeten worden beschermd tegen de blootstelling.

Hepatitis en leverfunctiestoornissen

Gevalen van acute leverschade zijn gemeld bij opioïdeverslaafden, zowel tijdens klinisch onderzoek als bij meldingen van bijwerkingen na het in de handel brengen. Het afwijkingenspectrum varieert van voorbijgaande asymptomatische verhogingen van hepatische transaminasen tot casusrapporten van leverfalen, levernecrose, hepatorenaal syndroom, hepatische encefalopathie en overlijden. In veel gevallen kan de aanwezigheid van reeds bestaande mitochondriale schade (genetische ziekte, afwijkingen van de leverenzymen, infectie met het hepatitis B- of hepatitis C-virus, alcohol misbruik, anorexia), gelijktijdig gebruik van andere mogelijk hepatotoxische geneesmiddelen en aanhoudend druggebruik via injectie het optreden van deze leverfunctiestoornissen veroorzaken of bevorderen. Met deze onderliggende factoren dient rekening gehouden te worden alvorens buprenorfine voor te schrijven en tijdens de behandeling. Als men een leverfunctiestoornis vermoedt en de oorzaak is onbekend, dient verder onderzoek plaats te vinden. Afhankelijk van de bevindingen kan het gebruik van buprenorfine voorzichtig worden gestaakt om onthoudingssymptomen en de terugkeer naar illegaal drugsgebruik te voorkomen. Als de behandeling wordt voortgezet, moet de leverfunctie zorgvuldig worden gemonitord.

Bij alle patiënten dient regelmatige controle van de leverfunctie plaats te vinden. Omdat CYP3A4-remmers (zie rubriek 4.5) verhoogde concentraties buprenorfine kunnen veroorzaken, dient bij patiënten die reeds behandeld worden met CYP3A4-remmers de dosis buprenorfine met voorzichtigheid getitreerd te worden, aangezien een gereduceerde dosis buprenorfine bij deze patiënten voldoende kan zijn.

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. Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van buprenorfine 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 (waaronder alcoholgebruiksstoornissen), 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 wordt gestart en tijdens de behandeling moeten de behandeldoelen en een beëindigingsplan met de patiënt worden afgesproken (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 benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van OUD moet overleg met een verslavingspecialist worden overwogen.

Versnellen van het afkicksyndroom bij opioïdengebruik

Wanneer de behandeling met buprenorfine gestart wordt, is het belangrijk zich bewust te zijn van het partiële agonistprofiel van buprenorfine. Sublinguaal toegediende buprenorfine kan afkickverschijnselen versnellen bij opioïdeverslaafde patiënten, indien toegediend voordat de agonistische effecten die voortkomen uit recent gebruik of misbruik van opioïden zijn afgenomen. Om het versnellen van afkickverschijnselen te vermijden, moet de inductie met buprenorfine worden toegepast wanneer objectieve onthoudingsverschijnselen en symptomen van matige ontwenning duidelijk worden (zie rubriek 4.2).

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

Gelijktijdig gebruik van Buprenorfine SUN 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 SUN 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.

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).

Leverinsufficiëntie

Aangezien buprenorfine wordt uitgebreid 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

De renale eliminatie kan worden verlengd aangezien 30% van de toegediende dosis via de nieren wordt geëlimineerd. 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 4.2 en 5.2).

Allergische reacties: er zijn gevallen van acute en chronische overgevoeligheid voor buprenorfine gemeld, zowel in klinische onderzoeken als in postmarketingervaring. De meest voorkomende tekenen en symptomen zijn huiduitslag, netelroos en jeuk.

Ook gevallen van bronchospasme, angio-oedeem en anafylactische shock zijn gemeld. Een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor buprenorfine is een contra-indicatie voor het gebruik ervan.

Algemene waarschuwingen gerelateerd aan het toedienen van opioïden

- opioïden kunnen orthostatische hypotensie veroorzaken bij ambulante patiënten
- net als met andere opioïden is voorzichtigheid geboden bij patiënten die buprenorfine gebruiken in geval van craniaal trauma, verhoogde intracraniale druk, hypotensie, prostaathypertrofie of uretrale stenose
- door opioïden kan de druk van het hersenvocht toenemen, wat stuipen tot gevolg kan hebben, opioïden dienen daarom met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met hoofdletsel of een intracraniale laesie, in andere omstandigheden waarin de druk van het hersenvocht toegenomen kan zijn of geschiedenis van toevallen
- opioïdegeïnduceerde miose, veranderingen in het bewustzijnsniveau of 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
- opioïden dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met myxoedeem, hypothyreoïdie of adrenocorticale insufficiëntie (bijvoorbeeld de ziekte van Addison)
- het is aangetoond dat opioïden de druk in de ductus choledochus verhogen en opioïden dienen daarom met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verstoring in de galafvoer

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

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

Opioïden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, waaronder centrale slaapapneu (CSA) en slaapgerelateerde hypoxemie. Het gebruik van opioïden verhoogt het risico op CSA op dosisafhankelijke wijze. Overweeg bij patiënten met CSA om de totale opioïdendosering te verlagen.

Serotonine syndroom

Gelijktijdige toediening van [productnaam] en andere serotonerge middelen, zoals MAO-remmers, selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) of tricyclische antidepressiva kan leiden tot het serotoninesyndroom, een mogelijk levensbedreigende aandoening (zie rubriek 4.5).

Als gelijktijdige behandeling met andere serotonerge middelen klinisch gerechtvaardigd is, wordt aangeraden de patiënt zorgvuldig te observeren, vooral tijdens de start van de behandeling en bij dosisverhogingen.

Symptomen van het serotoninesyndroom kunnen zijn: veranderingen in de mentale toestand, autonome instabiliteit, neuromusculaire afwijkingen en/of gastro-intestinale symptomen.

Als het serotoninesyndroom wordt vermoed, moet een dosisverlaging of stopzetting van de behandeling worden overwogen, afhankelijk van de ernst van de symptomen.

Hulpstoffen

Dit middel bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat butylhydroxyanisol (E320) dat lokale huidreacties (bijv. contacteczeem) of irritatie van de ogen en slijmvliezen kan veroorzaken.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Buprenorfine mag niet ingenomen worden samen met

- alcoholhoudende dranken of geneesmiddelen die alcohol bevatten, aangezien alcohol het sedatieve effect van buprenorfine verhoogt (zie rubriek 4.7).

Buprenorfine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie 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 nauwlettend worden gecontroleerd wanneer deze combinatie wordt voorgeschreven. De patiënten moeten ervoor worden gewaarschuwd dat het erg gevaarlijk is om zelf niet-voorgeschreven benzodiazepinen toe te dienen wanneer dit product wordt gebruikt en dat zij alleen gelijktijdig met dit product benzodiazepinen mogen gebruiken wanneer dit door de arts is opgedragen.
- gabapentinoïden: Het gelijktijdige gebruik van Buprenorphine SUN met gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) kan resulteren in ademhalingsdepressie, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden.
- andere stoffen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken, andere opioïdederivaten (analgetica, methadon en antitussiva), bepaalde antidepressiva, sedatieve H₁-receptorantagonisten, barbituraten, andere anxiolytica dan benzodiazepines, neuroleptica, clonidine en verwante stoffen. Deze combinaties verhogen de onderdrukking van het centrale zenuwstelsel. De verminderde mate van alertheid kan ervoor zorgen dat het besturen van voertuigen en het gebruik van machines gevaarlijk worden
- monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers): Deze combinatie kan een versterking van de effecten van opioïden veroorzaken, op basis van ervaring met morfine. Vermijd gelijktijdige toediening en toediening binnen de twee weken na stopzetting van de MAO-behandeling (zie rubriek 4.4)
- opioïde analgetica: Adequate analgesie kan moeilijk te bereiken zijn bij het toedienen van een volledige opioïde-agonist bij patiënten die buprenorfine krijgen. Het potentieel voor overdosering bestaat ook bij a volledige agonist, vooral wanneer wordt geprobeerd de effecten van de partiële agonist buprenorfine tegen te gaan of wanneer de plasmaspiegels van buprenorfine dalen (zie rubriek 4.4)
- naltrexon: dit is een opioïdeantagonist die de farmacologische effecten van buprenorfine kan blokkeren. Bij opioïde verslaafde patiënten die momenteel buprenorfine behandeling ontvangen, kan naltrexon een versnelde en plotselinge aanval van langdurige en hevige opioïdeontwenningssymptomen veroorzaken. Bij patiënten die momenteel naltrexon behandeling ontvangen, kunnen de beoogde therapeutische effecten van buprenorfine behandeling worden geblokkeerd door naltrexon.
- Serotonerge geneesmiddelen, zoals MAO-remmers, selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine-norepinefrineheropnameremmers (SNRI's) of tricyclische antidepressiva, aangezien het risico op het serotoninesyndroom, een mogelijk levensbedreigende aandoening, verhoogd is (zie rubriek 4.4).
- gelijktijdige toediening van buprenorfine met anticholinergica of medicijnen met anticholinergische werking (bijv. tricyclische antidepressiva, antihistaminica, antipsychotica, spierverslappers, anti-Parkinsongeneesmiddelen) kan resulteren in een toename van de anticholinergische bijwerkingen.

Een studie naar de interactie tussen buprenorfine en ketoconazol (een krachtige CYP3A4-remmer) heeft een verhoging aangetoond van de C_{max} en AUC-waarden van buprenorfine (ongeveer 70%, respectievelijk 50%) en, in mindere mate, van de metabooliet norbuprenorfine. Patiënten die met buprenorfine behandeld worden moeten zorgvuldig worden gemonitord en hebben mogelijk een

dosisreductie nodig in combinatie met krachtige CYP3A4-remmers (bijvoorbeeld HIV-proteaseremmers, macrolide-antibiotica en azol-antischimmelmiddelen, gestodeen, TAO).

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.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen geschikte gegevens over het gebruik van buprenorfine bij zwangere vrouwen.

Tegen het einde van de zwangerschap kunnen hoge doses buprenorfine respiratoire depressie bij pasgeborenen veroorzaken, zelfs na een korte periode van toediening. Een langdurige toediening van buprenorfine gedurende de laatste drie maanden van de zwangerschap kan een afkicksyndroom bij de pasgeborene veroorzaken (bijvoorbeeld hypertonie, neonatale tremoren, neonatale agitatie, myoclonus of convulsies). Dit syndroom openbaart zich doorgaans pas enkele uren tot enkele dagen na de geboorte. Buprenorfine dient daarom alleen tijdens de zwangerschap te worden gebruikt als de te verwachten voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

Vanwege de lange halfwaardetijd van buprenorfine moet worden overwogen gedurende verscheidene dagen aan het eind van de zwangerschap neonatale monitoring uit te voeren om het risico op ademhalingsdepressie of afkicksyndroom bij de pasgeborene te voorkomen.

Borstvoeding

Buprenorfine gaat over in de moedermelk. Studies met ratten hebben aangetoond dat buprenorfine de lactatie of melkproductie kan remmen. Daarom mag buprenorfine tijdens de borstvoeding niet worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen of beperkte gegevens over de effecten van buprenorfine op de menselijke vruchtbaarheid. Gegevens bij dieren wezen niet op verminderde vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

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

Buprenorfine heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Buprenorfine kan slaperigheid, duizeligheid of verstoord denken veroorzaken, in het bijzonder tijdens de behandelingsinductie en dosisaanpassing. Indien het tegelijk met alcohol of CZS-onderdrukkende middelen wordt gebruikt, zal het waarschijnlijk een nog sterker effect hebben (zie rubrieken 4.4 en 4.5). Daarom dient patiënten te worden afgeraden om voertuigen te besturen of machines te bedienen in het geval dat buprenorfine de uitvoering van dergelijke activiteiten beïnvloedt (zie rubriek 4.5).

4.8 Bijwerkingen

Het optreden van bijwerkingen hangt af van de tolerantiedrempel van de patiënt, die hoger ligt bij drugsverslaafden dan bij de algemene populatie.

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens MedDRA systeem/orgaanklasse en frequentie categorie. Frequentie categorieën worden gedefinieerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1 vat de meest gemelde bijwerkingen tijdens post-marketing bewaking samen. 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

Systeem/orgaanklassen	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Bronchitis, infectie, influenza, faryngitis, rhinitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Lymfadenopathie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Verminderde eetlust
	Zelden	Overgevoeligheid
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Slapeloosheid
	Vaak	Agitatie, angst, depressie, vijandigheid, nervositeit, paranoia, abnormaal denken
	Soms	Hallucinaties, euforie
	Niet bekend	Drugsverslaving
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Duizeligheid, hypertensie, migraine, paraesthesie, slaperigheid, syncope, tremor
Oogaandoeningen	Vaak	Traanstoornis, mydriasis, myose
Hartaandoeningen	Vaak	Hartkloppingen
Bloedvataandoeningen	Vaak	Vasodilatatie, Hypertensie, hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Vaak	Hoest, dyspneu, geeuwen,
	Zelden	Respiratoire depressie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid

	Vaak	Constipatie, buikpijn, diarree, droge mond, dyspepsie, maagdarmsstelsel aandoeningen, winderigheid, tandaandoeningen en braken
	Niet bekend	tandbederf
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Hyperhidrosis
	Vaak	Huiduitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Arthralgie, rugpijn, botpijn, spierspasmen, myalgie, nekpijn
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Dysmenorroe
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Geneesmiddel ontwenningssyndroom, pijn
	Vaak	Asthenie, borstpijn, , malaise, perifeer oedeem, pyrexie
	Niet bekend	Neonataal geneesmiddelen ontwenningssyndroom

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

- in gevallen van intraveneus misbruik worden lokale reacties en soms septische (abces, cellulitis) en potentieel ernstige acute hepatitis en andere infecties zoals pneumonie, endocarditis gemeld (zie rubriek 4.4)
- bij patiënten met een uitgesproken drugsverslaving kan de eerste toediening van buprenorfine mogelijk zijn een ontwenningseffect veroorzaken dat vergelijkbaar is met dat van naloxon
- de meest voorkomende signalen en symptomen van overgevoeligheid zijn uitslag, netelroos en pruritus. Gevallen van bronchospasme, ademhalingsdepressie, 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 ontwenningssverschijnselen 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 μ -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, orthostatische hypotensie, urineretentie en duizeligheid zijn gerapporteerd.
- Drugsverslaving
Herhaaldelijk gebruik van Buprenorfine SUN 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.

4.9 Overdosering

Symptomen

Ademhalingsdepressie, als gevolg van een depressie van het centrale zenuwstelsel, is het primaire symptoom dat moet worden ingegrepen in het geval van een overdosis, omdat dit kan leiden tot ademstilstand en de dood. Inleidende symptomen van overdosering kunnen ook slaperigheid, amblyopie, miose, hypotensie, misselijkheid, braken en/of spraakstoornissen zijn.

Behandeling

Algemene ondersteunende maatregelen moeten worden ingesteld, waaronder zorgvuldige monitoring van de ademhalings- en hartstatus van de patiënt. Symptomatische behandeling van ademhalingsdepressie moet, na standaard intensive care-maatregelen, worden ingesteld. Een vrije luchtweg en geassisteerde of gecontroleerde ventilatie moeten worden gewaarborgd. De patiënt moet worden overgebracht naar een omgeving waar volledige reanimatiefaciliteiten beschikbaar zijn. Als de patiënt braakt, moet ervoor worden gezorgd dat inademing van het braaksel wordt voorkomen. Het gebruik van een opioïde antagonist (d.w.z. naloxon) wordt aanbevolen, ondanks het bescheiden effect dat dit kan hebben bij het omkeren van de door buprenorfine veroorzaakte ademhalings symptomen in vergelijking met de effecten ervan op volledige agonistische opioïden.

Bij het bepalen van de duur van de behandeling die nodig is om de effecten van een overdosis om te keren moet rekening worden gehouden met de lange werkingsduur van buprenorfine. Naloxon kan sneller geklaard worden dan buprenorfine, waardoor symptomen van overdosering met buprenorfine die eerder onder controle waren kunnen terugkeren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie

Overige middelen werkzaam op het zenuwstelsel; middelen bij verslaving; middelen bij opioïdeverslaving.

ATC-code: N07 BC01

Werkingsmechanisme

Buprenorfine is een partiële opioïde-agonist/antagonist die zich aan de μ (mu)- en κ (kappa)-receptoren in de hersenen bindt. De activiteit van buprenorfine tijdens de opioïde-onderhoudsbehandeling wordt toegeschreven aan de trage reversibele binding aan de μ -receptoren die, gedurende een langere termijn, de drang van de verslaafde naar verdovende middelen minimaliseert.

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 levermetabolisme met N-dealkylering en glucuroconjugatie in de dunne darm. N-dealkylering en glucuroconjugatie vinden ook plaats in 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 oxidatief gemetaboliseerd door 14-N-dealkylering tot N-desalkyl-buprenorfine (ook norbuprenorfine genoemd) via cytochroom P450 CYP3A4 en door glucuroconjugatie van het oudermolecuul en de gedealkyleerde metaboliet. Norbuprenorfine is een agonist van de μ (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 ge glucuroconjugeerde 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 buprenorfine was vastgesteld na toediening van een enkele dosis buprenorfine/naloxon tablet voor sublinguaal gebruik in gezonde proefpersonen en in proefpersonen met verschillende gradaties van leverinsufficiëntie.

Tabel 2. Effect van leverinsufficiëntie op de farmacokinetische parameters van buprenorfine na toediening van buprenorfine/naloxon (wijziging ten opzichte van gezonde proefpersonen)			
PK Parameter	Lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh Class A) (n=9)	Matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh Class B) (n=8)	Ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh Class C) (n=8)
Buprenorfine			
C _{max}	1,2-voudige toename	1,1-voudige toename	1,7-voudige toename
AUC _{laatste}	Vergelijkbaar met controle	1,6-voudige toename	2,8-voudige toename

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 toediening. 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.

Er werd een opmerkelijke, lage weefsel- en biochemische toxiciteit voor buprenorfine waargenomen bij: beagle honden na doorlopende subcutane dosering gedurende 1 maand, resusapen na orale toediening gedurende 1 maand, en ratten en bavianen na intramusculaire toediening gedurende 6 maanden.

Uit teratologische onderzoeken bij ratten en konijnen kon geconcludeerd worden dat buprenorfine embryotoxisch noch teratogeen is en dat het geen duidelijk effect heeft op het spenen van jonge dieren. Er werd bij ratten geen bijwerkingen op de fertiliteit of algemene reproductiefunctie vastgesteld, hoewel bij de hoogste intramusculaire dosering (5 mg/kg/dag) de moederdieren een wat moeilijker partus vertoonden en er sprake was van een hoge neonatale mortaliteit.

Na een periode van 52 weken orale toediening van 75 mg/kg/dag trad er bij de hond minimale tot matige hyperplasie van de galweg op, geassocieerd met peribilaire fibrose.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Mannitol
Watervrij citroenzuur
Natriumcitraatdihydraat
Povidon K30
Butylhydroxyanisol (E320)
Maïszetmeel
Voorverstijfseld zetmeel maïs
Magnesiumstearaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen bestaande uit PVC, PVDC, aluminium, en een folie voorzien van een door hitte verzegelde laklaag.

Verpakkingsgrootten: 7 en 28 tabletten voor sublinguaal gebruik.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Buprenorfine SUN 2 mg, tablet voor sublinguaal gebruik

RVG 106350

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 januari 2011

Datum van de laatste hernieuwing: 30 maart 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.5, 4.8: 24 november 2024