

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Buprenorfine/Naloxon Mylan 2 mg/0,5 mg, tabletten voor sublinguaal gebruik

Buprenorfine/Naloxon Mylan 8 mg/2 mg, tabletten voor sublinguaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Buprenorfine/Naloxon Mylan 2 mg/0,5 mg tabletten voor sublinguaal gebruik

Elke sublinguale tablet bevat 2 mg buprenorfine (als hydrochloride) en 0,5 mg naloxon (als hydrochloridedihydraat).

Hulpstoffen met bekend effect

Elke sublinguale tablet bevat 39,90 mg lactose (als monohydraat).

Elke sublinguale tablet bevat 0,18 mg natrium.

Buprenorfine/Naloxon Mylan 8 mg/2 mg tabletten voor sublinguaal gebruik

Elke sublinguale tablet bevat 8 mg buprenorfine (als hydrochloride) en 2 mg naloxon (als hydrochloridedihydraat).

Hulpstoffen met bekend effect

Elke sublinguale tablet bevat 159,60 mg lactose (als monohydraat).

Elke sublinguale tablet bevat 0,72 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet voor sublinguaal gebruik

Buprenorfine/Naloxon Mylan 2 mg/0,5 mg, tabletten voor sublinguaal gebruik

Wit tot gebroken wit, ronde en biconvexe tabletten, met een breukstreep aan een kant en een diameter van ongeveer 6,5 mm.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Buprenorfine/Naloxon Mylan 8 mg/2 mg, tabletten voor sublinguaal gebruik

Wit tot gebroken wit, ronde en biconvexe tablet, met een breukstreep aan een kant en een diameter van ongeveer 11,5 mm.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Een substitutietherapie voor de behandeling van een verslaving aan opioïden binnen een kader van

medische, sociale en psychologische behandeling. De bedoeling van de naloxoncomponent is het ontmoedigen van intraveneus misbruik. De behandeling is geïndiceerd voor volwassenen en jongeren ouder dan 15 jaar die hebben ingestemd met een behandeling van hun verslaving.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet plaatsvinden onder toezicht van een arts die ervaring heeft met het behandelen van de afhankelijkheid van of verslaving aan opiaten.

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/naloxon of buprenorfine alleen worden toegepast wanneer objectieve en duidelijke tekenen van onthouding zichtbaar zijn (aangetoond bv. door een score die wijst op lichte tot matige ontwenningssverschijnselen op de gevalideerde Clinical Opioid Withdrawal Scale (COWS, klinische onthoudingsschaal)).

- Voor patiënten die afhankelijk zijn van heroïne of kortwerkende opioïden moet de eerste dosis buprenorfine/naloxon worden ingenomen zodra verschijnselen van onthouding zich openbaren, maar dit mag niet binnen 6 uur na het laatste opioïdegebruik 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/naloxon-therapie. Men moet rekening houden met de lange halfwaardetijd van methadon wanneer wordt gestart met buprenorfine/naloxon. De eerste dosis buprenorfine/naloxon mag alleen worden ingenomen zodra verschijnselen van onthouding zich openbaren, maar dit mag niet binnen 24 uur na het laatste methadongebruik door de patiënt plaatsvinden. Buprenorfine kan de symptomen van onthouding bij patiënten die afhankelijk zijn van methadon versnellen.

Dosering

Aanvangstherapie (inductie)

De aanbevolen startdosis voor volwassenen en jongeren ouder dan 15 jaar is twee tabletten Buprenorfine/Naloxon Mylan 2 mg/0,5 mg. Dit kan worden bereikt met twee tabletten Buprenorfine/Naloxon Mylan 2 mg/0,5 mg als enkelvoudige dosis die tot tweemaal op dag 1 kan worden herhaald om ongewenste ontwenningssverschijnselen zoveel mogelijk te beperken en de patiënt in behandeling te houden. Gedurende de start van de behandeling wordt een dagelijks toezicht op de inname aanbevolen om de juiste sublinguale plaatsing van de dosis te garanderen en de respons van de patiënt op de behandeling te observeren, als leidraad voor de effectieve dosistitratie naargelang van het klinische effect.

Stabilisatie van de dosering en onderhoudstherapie:

Na de inductie van de behandeling op dag 1 moet de patiënt snel op een adequate onderhoudsdosis worden gestabiliseerd door te titreren naar een dosis die de patiënt in behandeling houdt en de effecten van opioïdenontwenning onderdrukt. Dit gebeurt op geleide van een herbeoordeling van de klinische en psychische toestand van de patiënt. De maximale enkelvoudige dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 24 mg buprenorfine.

Tijdens de onderhoudsbehandeling kan het nodig zijn de patiënt periodiek op een nieuwe onderhoudsdosis te stabiliseren naargelang de behoeften van de patiënt veranderen

Minder dan de dagelijkse dosering:

Nadat voldoende stabilisatie is bereikt, kan de frequentie van de dosering worden vermindert naar het om de andere dag toedienen van tweemaal de individueel getitreerde dagelijkse dosis. Een patiënt die bijvoorbeeld is gestabiliseerd voor het ontvangen van een dagelijkse dosis van 8 mg/2 mg kan om de andere dag 16 mg/4 mg ontvangen, waarbij hij op de tussenliggende dagen geen dosis krijgt. Bij sommige patiënten kan na het bereiken van voldoende stabilisatie de doseringsfrequentie worden vermindert naar 3 maal per week (bijvoorbeeld op maandag, woensdag en vrijdag). De dosis op maandag en woensdag moet dan tweemaal de individueel getitreerde dagelijkse dosis zijn en de dosis op vrijdag driemaal de individueel getitreerde dagelijkse dosis, waarbij op de tussenliggende dagen geen dosis wordt gegeven. De dosis die per dag wordt gegeven mag echter nooit hoger zijn dan 24 mg. Patiënten die een getitreerde dagelijkse dosis nodig hebben van > 8 mg/dag vinden dit regime wellicht niet adequaat.

Staken van de medicatie:

Nadat voldoende stabilisatie is bereikt, kan, indien de patiënt hiermee akkoord gaat, de dosis geleidelijk aan worden verlaagd naar een lagere onderhoudsdosis en in sommige gunstige gevallen kan de behandeling worden gestaakt. De beschikbaarheid van de tablet voor sublinguaal gebruik in doses van 2 mg/0,5 mg en 8 mg/2 mg maakt het naar beneden titreren van de dosis mogelijk. Voor patiënten die een lagere buprenorfinedosis nodig hebben, kan buprenorfine 0,4 mg tablet voor sublinguaal gebruik worden gebruikt. De patiënten moeten na het staken van de medicatie worden gemonitord vanwege een mogelijke relaps.

Wisselen tussen buprenorfine en buprenorfine/naloxon

Bij sublinguaal gebruik hebben buprenorfine/naloxon en buprenorfine vergelijkbare klinische effecten en zijn ze onderling verwisselbaar. Voordat tussen buprenorfine/naloxon en buprenorfine wordt gewisseld, moeten de voorschrijvend arts en de patiënt echter akkoord gaan met deze verandering, en de patiënt moet worden gecontroleerd voor het geval dat de dosis opnieuw moet worden aangepast.

Wisselen tussen tablet en film voor sublinguaal gebruik (indien van toepassing)

Patiënten die wisselen tussen buprenorfine/naloxon tabletten voor sublinguaal gebruik en buprenorfine/naloxon film moeten met dezelfde dosis starten als het eerder toegediende geneesmiddel. Bij het wisselen tussen geneesmiddelen kunnen echter dosisaanpassingen nodig zijn. Door de mogelijk grotere relatieve biologische beschikbaarheid van buprenorfine/naloxon film ten opzichte van buprenorfine/naloxon tabletten voor sublinguaal gebruik, moeten patiënten die van tabletten naar film voor sublinguaal gebruik overschakelen, worden gecontroleerd op overdosering. Patiënten die van film naar tabletten voor sublinguaal gebruik overschakelen, moeten gecontroleerd worden op ontweningsverschijnselen of andere indicaties van onderdosering. Klinisch onderzoek heeft aangetoond dat de farmacokinetiek van de buprenorfine/naloxon film niet stelselmatig vergelijkbaar is met die van de overeenkomstige dosissterkte van buprenorfine/naloxon tabletten voor sublinguaal gebruik of met de farmacokinetiek van de combinaties hiervan (zie rubriek 5.2). Wanneer er wordt gewisseld tussen buprenorfine/naloxon films en buprenorfine/naloxon tabletten voor sublinguaal gebruik moet de patiënt worden gecontroleerd voor het geval de dosis moet worden aangepast. Het wordt niet aanbevolen verschillende formuleringen te combineren of af te wisselen tussen de film- en de tabletformuleringen voor sublinguaal gebruik.

Speciale populaties

Ouderen

De veiligheid en werkzaamheid van buprenorfine/naloxon bij mensen ouder dan 65 jaar zijn niet vastgesteld. Er kan geen dosisaanbeveling worden gedaan.

Leverinsufficiëntie

Omdat de farmacokinetiek van buprenorfine/naloxon bij patiënten met leverinsufficiëntie veranderd kan zijn, worden lagere startdoses en zorgvuldige dosistitratie bij patiënten met een lichte tot matig ernstige leverinsufficiëntie aanbevolen. Buprenorfine/naloxon is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

Bij mensen met nierinsufficiëntie is een wijziging van de buprenorfine/naloxon-dosis niet vereist. Bij het doseren van patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) wordt uiterste voorzichtigheid aanbevolen (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatri sche patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van buprenorfine/naloxon bij kinderen jonger dan 15 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Artsen moeten hun patiënten waarschuwen dat de sublinguale toedieningswijze de enige effectieve en veilige toedieningswijze is voor dit geneesmiddel (zie rubriek 4.4). De tablet moet onder de tong worden geplaatst totdat deze volledig is opgelost. De patiënt mag niet drinken of eten voordat de tablet volledig is opgelost.

De dosis kan bestaan uit meerdere Buprenorfine/Naloxon Mylan tabletten van verschillende sterktes en kan in één keer in haar geheel of in twee porties worden toegediend. De tweede portie moet onmiddellijk na het oplossen van de eerste portie worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Ernstige ademhalingsinsufficiëntie.

Ernstige leverinsufficiëntie.

Acuut alcoholisme of *delirium tremens*.

Gelijktijdige toediening van opioïdeantagonisten (naltrexon, nalmefeen) voor de behandeling van alcohol- of opioïdeafhankelijkheid.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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 niet goed tegen diefstal wordt beveiligd.

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

Om het risico op verkeerd gebruik, misbruik en recreatief gebruik te minimaliseren, moeten passende

maatregelen genomen worden bij het voorschrijven en uitreiken van buprenorfine, zoals vermijden om vroeg in de behandeling meerdere herhalingsrecepten uit te schrijven en controlebezoeken in te plannen voor een klinische controle die past bij de behoeften van de patiënt.

Het combineren van buprenorfine en naloxon in Buprenorfine/Naloxon Mylan is bedoeld om misbruik en verkeerd gebruik van buprenorfine te ontmoedigen. Het intraveneus of intranasaal misbruiken van Buprenorfine/Naloxon Mylan is naar verwachting minder waarschijnlijk dan met alleen buprenorfine, omdat het naloxon in dit geneesmiddel het staken bij mensen die afhankelijk zijn van heroïne, methadon of andere opioïdeagonisten kan bespoedigen.

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

Gelijktijdig gebruik van Buprenorfine/Naloxon 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 bewaard worden voor patiënten waarvoor alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Wanneer besloten wordt om Buprenorfine/Naloxon 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.

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).

Het risico op ademhalingsdepressie bestaat ook wanneer buprenorfine niet in overeenstemming met de voorschrijfinformatie wordt 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.

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

Buprenorfine/naloxon kan ernstige, mogelijk fatale ademhalingsdepressie veroorzaken bij kinderen en niet-afhankelijke personen die het middel per ongeluk of opzettelijk inslikken. De patiënten moeten worden gewaarschuwd dat de blisterverpakking veilig moet worden opgeborgen, dat de blisterverpakking nooit van tevoren mag worden geopend, dat de blisterverpakking buiten het bereik van kinderen en andere huisgenoten moet worden bewaard en dat dit geneesmiddel niet in het bijzijn van kinderen mag worden ingenomen. Als het middel per ongeluk is ingenomen of als wordt vermoed dat het middel per ongeluk is ingenomen, moet onmiddellijk spoedeisende hulp worden ingeschakeld.

CZS-depressie

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

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 zoals bijvoorbeeld morfine.

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 leverfalen, levernecrose, hepatorenaal syndroom, hepatische encefalopathie en overlijden. In veel gevallen kunnen de aanwezigheid van reeds bestaande mitochondriale afwijkingen (genetische aandoeningen, leverenzymafwijkingen, een infectie met het hepatitis B- of hepatitis C-virus, alcoholmisbruik, anorexia, een gelijktijdig gebruik van andere potentieel hepatotoxische geneesmiddelen) of het blijven injecteren van drugs een oorzakelijke of bevorderende rol hebben. Met deze onderliggende factoren moet rekening worden gehouden voordat buprenorfine/naloxon 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.

Versnellen van het afkicksyndroom bij opioïdengebruik

Wanneer een behandeling met buprenorfine/naloxon wordt opgestart, moet de arts zich bewust zijn van het partiële agonistprofiel van buprenorfine en dat dit afkickverschijnselen kan versnellen bij patiënten die afhankelijk zijn van opioïden, met name indien dit minder dan 6 uur na het laatste gebruik van heroïne of een ander kortwerkend opioïde wordt toegediend of minder dan 24 uur na de laatste dosis methadon. De patiënten moeten zorgvuldig worden gemonitord gedurende de periode van overschakeling van buprenorfine of methadon op buprenorfine/naloxon, omdat afkickverschijnselen zijn gemeld. Om het versnellen van afkickverschijnselen te vermijden, moet de inductie met buprenorfine/naloxon worden toegepast wanneer objectieve onthoudingsverschijnselen duidelijk worden (zie rubriek 4.2). De afkickverschijnselen kunnen ook verband houden met een suboptimale dosering.

Leverinsufficiëntie

De effecten van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van buprenorfine en naloxon werd geëvalueerd in een postmarketingstudie. Zowel buprenorfine als naloxon worden in hoge mate gemetaboliseerd in de lever en de plasmaspiegels voor zowel buprenorfine als naloxon bleken hoger te zijn bij patiënten met matig ernstige en ernstige leverinsufficiëntie in vergelijking met gezonde proefpersonen. Patiënten moeten worden gemonitord op tekenen en symptomen van geprecipiteerde opioïde-ontwenning, toxiciteit of overdosering veroorzaakt door verhoogde naloxon- en/of buprenorfinespiegels.

Het wordt aanbevolen vóór aanvang van de behandeling leverfunctietests uit te voeren en de virale hepatitisstatus te beoordelen. Patiënten die positief zijn voor virale hepatitis, gelijktijdig andere geneesmiddelen gebruiken (zie rubriek 4.5) en/of een bestaande leverdisfunctie hebben, lopen een verhoogd risico op leverletsel. Het wordt aanbevolen de leverfunctie regelmatig te controleren (zie rubriek 4.4).

Buprenorfine/naloxon moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een matig ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3 en 5.2). Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis is het gebruik van buprenorfine/naloxon gecontra-indiceerd.

Nierinsufficiëntie

De eliminatie via de nieren kan langer duren omdat 30% van de toegediende dosis via de nieren wordt geëlimineerd. Bij patiënten met nierinsufficiëntie hopen metaboliëten van buprenorfine zich op. Bij het doseren van patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) wordt uiterste voorzichtigheid aanbevolen (zie rubriek 4.2 en 5.2).

CYP3A-remmers

Geneesmiddelen die het enzym CYP3A4 remmen, kunnen verhoogde concentraties buprenorfine tot gevolg hebben. Het kan nodig zijn de buprenorfine/naloxon-dosis te verminderen. Bij patiënten die al worden behandeld met CYP3A4-remmers moet de dosis buprenorfine/naloxon zorgvuldig worden getitreerd omdat een lagere dosis bij deze patiënten voldoende zou kunnen zijn (zie rubriek 4.5).

Klasse-effecten

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, 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.

Opioidegeïnduceerde 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.

Gelijktijdig gebruik van opioiden en monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) kan de effecten van opioiden versterken, gebaseerd op de ervaringen met morfine (zie rubriek 4.5).

Serotoninesyndroom

Gelijktijdige toediening van Buprenorfine/Naloxon 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.

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

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

Buprenorfine/Naloxon Mylan bevat lactose en natrium

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.

Pediatrische patiënten

Gebruik bij adolescenten (15 tot < 18 jaar)

Vanwege een gebrek aan gegevens over het gebruik bij adolescenten (15 tot < 18 jaar) moeten patiënten in deze leeftijdsgroep tijdens de behandeling zorgvuldiger worden gecontroleerd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Buprenorfine/naloxon mag niet worden gebruikt in combinatie met:

- alcoholische dranken of geneesmiddelen die alcohol bevatten, omdat alcohol het sedatieve effect van buprenorfine versterkt (zie rubriek 4.7).

Buprenorfine/Naloxon Mylan moet voorzichtig worden gebruikt wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met:

- Sederende middelen zoals benzodiazepines en 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). De patiënten moeten ervoor worden gewaarschuwd dat het erg gevaarlijk is om zelf niet-voorgeschreven benzodiazepinen toe te dienen wanneer dit geneesmiddel wordt gebruikt en dat zij alleen gelijktijdig met dit geneesmiddel benzodiazepinen mogen gebruiken wanneer dit door de arts is opgedragen (zie rubriek 4.4).
- Overige onderdrukkende middelen van het CZS, andere afgeleiden van opioïden (bijv. methadon, analgetica en hoestmiddelen), bepaalde antidepressiva, sedatieve H₁-receptorantagonisten, barbituraten, andere anxiolytica dan benzodiazepinen, neuroleptica, clonidine en verwante stoffen: deze combinaties verhogen de CZS-depressie. De verminderde mate van alertheid kan ervoor zorgen dat het besturen van voertuigen en het gebruik van machines gevaarlijk worden.
- Bovendien kan het moeilijk zijn een toereikende pijnstilling te realiseren wanneer een volledige opioïdeagonist wordt toegediend aan patiënten die buprenorfine/naloxon krijgen. Daardoor bestaat de kans op het toedienen van een overdosis 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 kunnen blokkeren. Het gelijktijdig toedienen tijdens een behandeling met buprenorfine/naloxon is gecontra-indiceerd vanwege de mogelijk gevaarlijke interactie die een versnelde en plotselinge aanval van langdurige en hevige opioïdeontwenningverschijnselen kan veroorzaken (zie rubriek 4.3).
- CYP3A4-remmers: een interactiestudie naar buprenorfine met ketoconazol (een krachtige remmer van CYP3A4) resulteerde in een verhoogde C_{max} en AUC (gebied onder de curve) van buprenorfine (respectievelijk ongeveer 50 % en 70 %) en, in mindere mate, van norbuprenorfine. Patiënten die Buprenorfine/Naloxon Mylan 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, macrolide-antibiotica).
- 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/naloxon 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.
- Het gelijktijdige gebruik van monoamineoxidaseremmers (MAOI) kan de effecten van opioïden verergeren, op basis van ervaringen met morfine.
- Serotonerge geneesmiddelen, zoals MAO-remmers, selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), serotonine-norepinefrine-heropnameremmers (SNRI's) of tricyclische antidepressiva, aangezien het risico op serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, wordt verhoogd (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van buprenorfine/naloxon bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Tegen het einde van de zwangerschap kan buprenorfine een ademhalingsdepressie veroorzaken bij de pasgeborene, 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.

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.

Daarnaast dient het gebruik van buprenorfine/naloxon tijdens de zwangerschap te worden beoordeeld door

de arts. Buprenorfine/naloxon mag alleen worden gebruikt tijdens de zwangerschap als de potentiële voordelen zwaarder wegen dan het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of naloxon in de moedermelk wordt uitgescheiden. Buprenorfine en de metabolieten ervan worden in de moedermelk uitgescheiden. Bij ratten bleek buprenorfine de lactatie te remmen. Daarom moet borstvoeding worden gestaakt tijdens de behandeling met Buprenorfine/Naloxon Mylan.

Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek is gebleken dat de vrouwelijke vruchtbaarheid vermindert bij hoge doses (systemische blootstelling > 2,4 maal de maximaal aanbevolen blootstelling bij de mens van 24 mg buprenorfine, op basis van AUC, zie rubriek 5.3).

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

Buprenorfine/naloxon heeft kleine tot matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen wanneer het wordt toegediend aan patiënten die afhankelijk zijn van opioïden. Dit geneesmiddel 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). De patiënten moeten ervoor worden gewaarschuwd dat het gebruik van buprenorfine/naloxon een negatieve invloed kan hebben op het vermogen om een voertuig te besturen of gevaarlijke machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De gedurende klinische hoofdonderzoeken vaakst gemelde bijwerkingen die gerelateerd zijn aan de behandeling waren verstopping en symptomen die gewoonlijk in verband worden gebracht met ontwenningverschijnselen (d.w.z. slapeloosheid, hoofdpijn, misselijkheid, hyperhidrose en pijn). Een aantal meldingen van stuipen, braken, diarree en verhoogde leverfunctietests werd als ernstig beschouwd.

Een lijst in tabelvorm met de bijwerkingen

In tabel 1 wordt een samenvatting gegeven van de bijwerkingen die zijn gemeld bij klinische hoofdonderzoeken waarbij door 342 van de 472 patiënten (72,5 %) bijwerkingen werden gemeld en van de bijwerkingen die zijn gemeld tijdens postmarketingonderzoek.

De frequentie van onderstaande mogelijke bijwerkingen is volgens de volgende conventie gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Behandelingsgerelateerde bijwerkingen die in klinische onderzoeken naar buprenorfine/naloxon en in postmarketingonderzoek zijn gemeld

Systeem/ orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>		Influenza Infectie Faryngitis Rinitis	Urineweginfectie Vaginale infectie	

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Buprenorfine/Naloxon Mylan 2 mg/0,5 mg & 8 mg/2 mg, tabletten voor sublinguaal gebruik

RVG 120721-2

Datum: oktober 2021

pagina 11/19

<i>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</i>			Anemie Leukocytose Leukopenie Lymfadenopathie Trombocytopenie	
<i>Immuunsysteem-aandoeningen</i>			Hypersensitiviteit	Anafylactische shock
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>			Verminderde eetlust Hyperglykemie Hyperlipidemie Hypoglykemie	
<i>Psychische stoornissen</i>	Slapeloosheid	Angst Depressie Verminderd libido Nervositeit Abnormale gedachten	Abnormale dromen Agitatie Apathie Depersonalisatie Geneesmiddelenafhankelijkheid Eufore stemming Vijandigheid	Hallucinatie
<i>Zenuwstelsel-aandoeningen</i>	Hoofdpijn	Migraine Duizeligheid Hypertonie Paresthesie Slaperigheid	Amnesie Convulsie Hyperkinesie Sprakestoornissen Tremor	Hepatische encefalopathie Syncope
<i>Oogaandoeningen</i>		Amblyopie Traanklier-aandoening	Conjunctivitis Miose	
<i>Evenwichtorganen ooraandoeningen</i>				Vertigo
<i>Hartaandoeningen</i>			Angina pectoris Bradycardie Myocardinfarct Palpaties Tachycardie	
<i>Bloedvat-aandoeningen</i>		Hypertensie Vasodilatatie	Hypotensie	Orthostatische hypotensie
<i>Ademhalingsstelsel -, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</i>		Hoesten	Astma Dyspneu Geeuwen	Bronchospasme ademhalingsdepressie
<i>Maagdarmsstelsel-aandoeningen</i>	Constipatie Misselijkheid	Buikpijn Diarree Dyspepsie Winderigheid Braken	Zweren in de mond Verkleuring van de tong	
<i>Lever- en galaandoeningen</i>				Hepatitis Acute hepatitis Geelzucht

				Levernecrose Hepatorenaal syndroom
<i>Huid- en onderhuid- aandoeningen</i>	Hyperhidrose	Pruritus Huiduitslag Urticaria	Acne Alopecia Exfoliatieve dermatitis Droge huid Huidmassa	Angio-oedeem
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen</i>		Rugpijn Artralgie Spierspasmen Myalgie	Artritis	
<i>Nier- en urineweg- aandoeningen</i>		Urineafwijking	Albuminurie Dysurie Hematurie Nefrolithiase Urineretentie	
<i>Voortplantings- stelsel- en borstaandoeningen</i>		Erectiele disfunctie	Amenorroe Ejaculatiestoornis Menorragie Metrorragie	
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen</i>	Drugs- onthoudings- syndroom	Asthenie Pijn op de borst Koude rillingen Pyrexie Malaise Pijn Perifeer oedeem	Hypothermie	Neonataal drugsonthoudings- syndroom (zie rubriek 4.6)
<i>Onderzoeken</i>		Abnormale leverfunctietest Gewicht verminderd	Bloedcreatinine verhoogd	Verhoogde transaminasen
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtings- complicaties</i>		Letsel	Hitteberoerte	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

In gevallen van intraveneus middelenmisbruik worden bijwerkingen eerder toegeschreven aan het misbruik dan aan het middel en omvatten lokale reacties, soms septisch (abces, cellulitis), en potentieel ernstige, acute hepatitis en andere infecties zoals longontsteking en endocarditis (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten 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).

Melding van vermoedelijk 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

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 de ademhalingsdepressie en standaard intensievezorgmaatregelen moeten worden geïmplementeerd. Een doorgankelijke luchtweg en geassisteerde of gecontroleerde ventilatie moeten verzekerd zijn. De patiënt moet worden overgebracht naar een omgeving waar volledige reanimatiefaciliteiten aanwezig zijn.

Als de patiënt braakt, moet worden voorkomen dat het braaksel in de luchtwegen terechtkomt.

Het gebruik van een opioïdeantagonist (d.w.z. naloxon) wordt aanbevolen, ondanks het geringe effect dat dit kan hebben bij het omkeren van de ademhalings symptomen van buprenorfine in vergelijking met de effecten ervan op volledige-agonisten-opioïdenagenticia.

Als naloxon wordt gebruikt, moet rekening worden gehouden met de lange werkingsduur van buprenorfine bij het bepalen van de duur van de behandeling en het medische toezicht dat nodig is voor het omkeren van de effecten van een overdosis. Naloxon kan sneller worden geklaard dan buprenorfine, waardoor eerder beheerste symptomen van een buprenorfine-overdosering kunnen terugkomen en een continue infusie nodig kan zijn. Als infusie niet mogelijk is, kan herhaalde dosering met naloxon vereist zijn. Verdere intraveneuze infusie dient te worden getitreerd op basis van de respons van de patiënt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige zenuwstelselmiddelen, geneesmiddelen gebruikt voor verslavingsaandoeningen, ATC-code: N07BC51.

Werkingsmechanisme

Buprenorfine is een opioïde partiële agonist/antagonist die zich bindt aan de μ en κ (kappa) opioïdereceptoren in de hersenen. De werkzaamheid in de opioïde onderhoudsbehandeling wordt toegeschreven aan de langzaam omkeerbare eigenschappen met de μ -opioïdereceptoren die, gedurende een langere periode, de behoefte aan drugs van patiënten die drugsverslaafd zijn, kunnen minimaliseren.

Opioïdeagonist-plafondeffecten zijn bij mensen die afhankelijk zijn van opioïden waargenomen tijdens klinische, farmacologische studies.

Naloxon is een antagonist op de μ opioïdereceptoren. Wanneer dit in de gebruikelijke doses oraal of sublinguaal wordt toegediend aan patiënten die een opioïdenonthouding ervaren, vertoont naloxon weinig of geen farmacologisch effect vanwege zijn bijna volledige first-pass-metabolisme. Wanneer het echter intraveneus wordt toegediend aan opioïdeafhankelijke personen, zorgt de aanwezigheid van naloxon in

Buprenorfine/Naloxon Mylan voor duidelijke opioïdeantagonist-effecten en opioïdenonthouding, waarmee het intraveneus misbruik zal ontmoedigen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De gegevens over werkzaamheid en veiligheid voor buprenorfine/naloxon zijn hoofdzakelijk afgeleid van een één jaar durend klinisch onderzoek, waarin een 4 weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde vergelijking van buprenorfine/naloxon, buprenorfine en placebo plaatsvond, gevolgd door een 48 weken durend veiligheidsonderzoek naar buprenorfine/naloxon. In dit onderzoek werden 326 aan heroïne verslaafde proefpersonen willekeurig toegewezen aan 16 mg buprenorfine/naloxon per dag, 16 mg buprenorfine per dag of placebo. De proefpersonen die aan een van de twee actieve behandelingen waren toegewezen, begonnen met een dosering van 8 mg buprenorfine op dag 1, gevolgd door 16 mg (twee tabletten van 8 mg) buprenorfine op dag 2. Op dag 3 werden de proefpersonen die waren toegewezen aan de groep buprenorfine/naloxon overgeschakeld op de combinatietablet. De proefpersonen werden dagelijks (van maandag tot en met vrijdag) in het ziekenhuis gezien voor beoordelingen met betrekking tot de dosering en werkzaamheid. Voor de weekends werden doseringen voor thuisgebruik verstrekt. De primaire studievergelijking had betrekking op het beoordelen van de werkzaamheid van buprenorfine en buprenorfine/naloxon individueel ten opzichte van placebo. Het percentage van de driemaal per week verzamelde urinemonsters die negatief waren voor andere opioïden dan de opioïden in het onderzoek was statistisch hoger voor zowel buprenorfine/naloxon versus placebo ($p < 0,0001$) als voor buprenorfine versus placebo ($p < 0,0001$).

In een dubbelblind, dubbelplacebo- onderzoek met parallelle groepen waarin een buprenorfine-ethanoloplossing wordt vergeleken met een actieve controlegroep met volledige agonist werden 162 proefpersonen gerandomiseerd om de sublinguale ethanoloplossing van buprenorfine te krijgen in een dosis van 8 mg/dag (een dosis die ongeveer vergelijkbaar is met een dosis van 12 mg/dag buprenorfine/naloxon) of twee relatief lage doses actieve controle, waarvan één laag genoeg was om te fungeren als een alternatief voor placebo, gedurende een 3 tot 10 dagen durende inductiefase, een 16 weken durende onderhoudsfase en een 7 weken durende detoxificatiefase. Buprenorfine werd getitreerd naar een onderhoudsdosis tegen dag 3. De actieve controledoses werden geleidelijker getitreerd. Op basis van de retentie in de behandeling en het percentage van de driemaal per week afgenomen urinemonsters die negatief bleken voor andere opioïden dan de opioïden in het onderzoek was buprenorfine effectiever dan de lage dosis van het controlemiddel, voor wat betreft het in de behandeling vasthouden van de heroïneverslaafden en het gedurende de behandeling verminderen van hun opioïdengebruik. De werkzaamheid van buprenorfine 8 mg per dag was vergelijkbaar met die van de matig actieve controledosis, maar gelijkwaardigheid werd niet aangetoond.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Buprenorfine

Absorptie

Buprenorfine ondergaat, indien oraal ingenomen, een first-pass-metabolisme met N-dealkylatie en glucuroconjugatie in de dunne darm en in de lever. Het gebruik van dit geneesmiddel via de orale toedieningsweg is daarom niet geschikt.

Piekplasmaconcentraties worden 90 minuten na de sublinguale toediening bereikt. De plasmaspiegels van buprenorfine stegen naarmate de sublinguale dosis van buprenorfine/naloxon werd verhoogd. Zowel C_{max} als AUC van buprenorfine namen toe bij een toename van de dosis (binnen het bereik van 4-16 mg), hoewel de toename minder was dan proportioneel aan de dosis.

Tabel 2. Gemiddelde farmacokinetische parameters van buprenorfine.

Farmacokinetische parameter	Buprenorfine 4 mg	Buprenorfine 8 mg	Buprenorfine 16 mg
C _{max} ng/ml	1.84 (39)	3.0 (51)	5.95 (38)
AUC ₀₋₄₈ hour ng/ml	12.52 (35)	20.22 (43)	34.89 (33)

Tabel 3. Veranderingen in farmacokinetische parameters voor Suboxone film, sublinguaal of buccaal toegediend, ten opzichte van Suboxone tablet voor sublinguaal gebruik

Dosering	Farmacokinetische parameter	Verhoring van buprenorphine			Farmacokinetische parameter	Increase in Naloxone		
		Film voor sublinguaal gebruik t.o.v. tablet voor sublinguaal gebruik	Film voor buccaal gebruik t.o.v. tablet voor sublinguaal gebruik	Film voor buccaal gebruik t.o.v. film voor sublinguaal gebruik		Film voor sublinguaal gebruik t.o.v. tablet voor sublinguaal gebruik	Film voor buccaal gebruik t.o.v. tablet voor sublinguaal gebruik	Film voor buccaal gebruik t.o.v. film voor sublinguaal gebruik
1 × 2 mg/0,5 mg	C _{max}	22 %	25 %	-	C _{max}	-	-	-
	AUC _{0-laatste}	-	19 %	-	AUC _{0-laatste}	-	-	-
2 × 2 mg/0,5 mg	C _{max}	-	21 %	21 %	C _{max}	-	17 %	21 %
	AUC _{0-laatste}	-	23 %	16 %	AUC _{0-laatste}	-	22 %	24 %
1 × 8 mg/2 mg	C _{max}	28 %	34 %	-	C _{max}	41 %	54 %	-
	AUC _{0-laatste}	20 %	25 %	-	AUC _{0-laatste}	30 %	43 %	-
1 × 12 mg/3mg	C _{max}	37 %	47 %	-	C _{max}	57 %	72 %	9 %
	AUC _{0-laatste}	21 %	29 %	-	AUC _{0-laatste}	45 %	57 %	-
1 × 8 mg/2 mg plus 2 × 2 mg/0,5 mg	C _{max}	-	27 %	13 %	C _{max}	17 %	38 %	19 %
	AUC _{0-laatste}	-	23 %	-	AUC _{0-laatste}	-	30 %	19 %

Opmerking 1. ‘-’ staat voor ‘geen verandering’ wanneer de 90%-betrouwbaarheidsintervallen voor de geometrische gemiddelde verhoudingen tussen de C_{max}- en AUC_{0-laatste}-waarden binnen de grens van 80% tot 125% liggen.

Opmerking 2. Er zijn geen gegevens voor de filmsterkte van 4 mg/1 mg; deze sterkte is qua samenstelling evenredig met de filmsterkte van 2 mg/0,5 mg en heeft dezelfde afmeting als de filmsterkte van 2 × 2 mg/0,5 mg.

Distributie

De absorptie van buprenorfine wordt gevolgd door een snelle distributiefase (distributiehelfwaardetijd van 2 tot 5 uur).

Buprenorfine is sterk lipofiel, wat tot een snelle penetratie van de bloed-hersenbarrière leidt.

Buprenorfine wordt voor ongeveer 96% aan eiwitten gebonden, voornamelijk aan alfa- en bèta-globuline.

Biotransformatie

Buprenorfine wordt voornamelijk gemetaboliseerd door middel van 14-N-dealkylatie door het microsomale enzym CYP3A4 in de lever. De uitgangsstof en de primaire gedealkyleerde metabooliet, norbuprenorfine, ondergaan vervolgens glucuronidering. Norbuprenorfine bindt in vitro aan opiaatreceptoren, maar het is niet bekend of norbuprenorfine bijdraagt aan het algehele effect van buprenorfine/naloxon.

Eliminatie

De eliminatie van buprenorfine is bi- of tri-exponentieel en buprenorfine heeft een gemiddelde plasmahalfwaardetijd van 32 uur.

Buprenorfine wordt uitgescheiden via de feces (~70%) door middel van galexcretie van de glucurogeconjugeerde metaboolieten en het overige deel wordt uitgescheiden in de urine (~30%).

Lineariteit/non-lineariteit

De C_{max} en de AUC van buprenorfine stegen op lineaire wijze naarmate de dosis werd verhoogd (in een bereik van 4 tot 16 mg), hoewel deze stijging niet direct dosisproportioneel was.

Naloxon

Absorptie en distributie

Na sublinguale toediening van buprenorfine/naloxon zijn de plasmaconcentraties van naloxon laag en dalen ze snel. De gemiddelde piekplasmaconcentratie van naloxon was te laag om de dosisproportionaliteit te beoordelen.

Naloxon blijkt geen effect te hebben op de farmacokinetiek van buprenorfine, en er wordt een vergelijkbare plasmaconcentratie van buprenorfine waargenomen met de buprenorfine tabletten voor sublinguaal gebruik en de buprenorfine/naloxon film voor sublinguaal gebruik.

Distributie

Naloxon wordt voor ongeveer 45% aan eiwitten gebonden, voornamelijk aan albumine.

Biotransformatie

Naloxon wordt gemetaboliseerd in de lever, vooral door glucuronideconjugatie, en uitgescheiden in de urine. Naloxon ondergaat directe glucuronidering naar naloxon 3-glucuronide, evenals N-dealkylering en reductie van de 6-oxogroep.

Eliminatie

Naloxon wordt uitgescheiden in de urine, met een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd vanuit het plasma van 0,9 tot 9 uur.

Speciale populaties

Ouderen

Er zijn geen farmacokinetische gegevens over gebruik bij ouderen beschikbaar.

Nierinsufficiëntie

Eliminatie via de nieren speelt een relatief kleine rol (~30 %) in de totale klaring van buprenorfine/naloxon. Op basis van de nierfunctie is geen dosisaanpassing nodig, maar voorzichtigheid wordt aanbevolen bij het doseren van patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Leverinsufficiëntie:

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

Tabel 4 vat de resultaten van een klinische studie samen waarin de blootstelling aan buprenorfine en naloxon werd gemeten na toediening van een tablet voor sublinguaal gebruik van 2,0/0,5 mg buprenorfine/naloxon aan gezonde proefpersonen en aan proefpersonen met verschillende graden van leverfunctiestoornis.

Tabel 4. Effect van een leverfunctiestoornis op de farmacokinetische parameters van buprenorfine en naloxon na toediening van buprenorfine/naloxon (wijziging ten opzichte van gezonde proefpersonen)

PK Parameter	Lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh Klasse A) (n=9)	Matig ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh Klasse B) (n=8)	Ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh Klasse 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
Naloxon			
C _{max}	Vergelijkbaar met controle	2,7-voudige toename	11,3-voudige toename
AUC _{laatste}	0,2-voudige afname	3,2-voudige toename	14,0-voudige toename

Globaal gezien nam de plasmablootstelling van buprenorfine ongeveer drievoudig toe bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, terwijl de naloxonplasmablootstelling veertienvoudig toenam bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De combinatie van buprenorfine en naloxon werd onderzocht in toxiciteitsstudies bij dieren met acute en herhaalde dosis (tot 90 dagen bij ratten). Er werd geen synergistische versterking van de toxiciteit waargenomen. Bijwerkingen waren gebaseerd op de bekende farmacologische werking van opioïdagonistische en/of -antagonistische stoffen.

De combinatie (4:1) van buprenorfinehydrochloride en naloxonhydrochloride was niet mutageen in een bacterieel mutatie-assay (de Ames-test) en niet clastogeen in een *in vitro*-cytogenetisch assay in menselijke lymfocyten of in een intraveneuze micronucleustest bij de rat.

Reproductieonderzoek via orale toediening van buprenorfine: naloxon (verhouding 1:1) wees uit dat embryoletaliteit bij ratten optrad in aanwezigheid van maternale toxiciteit bij alle doseringen. De laagste bestudeerde dosis vertegenwoordigde een blootstellingsveelvoud van 1 x voor buprenorfine en 5 x voor naloxon bij de maximale therapeutische dosis voor mensen berekend op basis van mg/m².

Er werd geen ontwikkelingstoxiciteit waargenomen bij konijnen met maternaal toxische doses. Bij zowel ratten als konijnen is verder geen teratogeniciteit waargenomen. Er is geen peri-postnataal onderzoek uitgevoerd met buprenorfine/naloxon. Een maternale orale toediening van buprenorfine tijdens de zwangerschap en lactatie, in hoge doses, resulteerde echter in een moeilijke bevalling (mogelijk als gevolg van het sedatieve effect van buprenorfine), een hoge neonatale mortaliteit en een lichte ontwikkelingsachterstand van een aantal neurologische functies (oprichtreflex en schrikrespons) bij

pasgeboren ratten.

Een toediening met voedsel van buprenorfine/naloxon bij ratten in doseringen van 500 ppm of meer had een vermindering van de vruchtbaarheid tot gevolg dat werd aangetoond door een verminderd aantal concepties bij vrouwelijke ratten. Een dosis van 100 ppm toegediend met voedsel (geschatte blootstelling ongeveer 2,4 x voor buprenorfine in een dosis voor mensen van 24 mg buprenorfine/naloxon gebaseerd op AUC, de plasmaspiegels van naloxon lagen onder de detectielimiet bij ratten) vertoonde geen nadelig effect op de vruchtbaarheid van vrouwtjes.

Een onderzoek naar de carcinogeniciteit met buprenorfine/naloxon werd uitgevoerd bij ratten in doses van 7 mg/kg/day, 30 mg/kg/day en 120 mg/kg/dag, met geschatte blootstellingsveelvouden van 3 maal tot 75 maal, op basis van de dagelijkse sublinguale dosis voor mensen van 16 mg, berekend op basis van mg/m². Statistisch significante stijgingen van de incidentie van goedaardige testiculaire interstitiële (Leydig-) celadenomen werden in alle dosisgroepen waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat

Mannitol

Maïszetmeel

Povidon (K =29.7)

Citroenzuurmonhydraat

Natriumcitraat

Magnesiumstearaat

Acesulfaamkalium

Citroen smaak (bevat smaakstoffen, maltodextrin, Acacia)

Limoen smaak (bevat smaakstoffen, maltodextrin, Acacia)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA/Al/PVC/Al blisterverpakkingen.

Bevat 7 of 28 tabletten.

Eenhedenverpakking van 7x1 of 28x1 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Mylan B.V.
Dieselweg 25
3752 LB Bunschoten

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

Buprenorfine/Naloxon Mylan 2 mg/0,5 mg: RVG 120721
Buprenorfine/Naloxon Mylan 8 mg/2 mg: RVG 120722

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 juli 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.2, 4.4, 4.9 en 5.2; 17 december 2021.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: www.cbg-meb.nl