

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Buprenorfine G.L. Pharma 0,2 mg tabletten voor sublinguaal gebruik

Buprenorfine G.L. Pharma 0,4 mg tabletten voor sublinguaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Buprenorfine G.L. Pharma 0,2 mg tabletten voor sublinguaal gebruik:

Elke tablet voor sublinguaal gebruik bevat 0,2 mg buprenorfine (overeenkomend met 0,216 mg buprenorfine hydrochloride).

Buprenorfine G.L. Pharma 0,4 mg tabletten voor sublinguaal gebruik:

Elke tablet voor sublinguaal gebruik bevat 0,4 mg buprenorfine (overeenkomend met 0,432 mg buprenorfine hydrochloride).

Hulpstof met bekend effect

Buprenorfine G.L. Pharma 0,2 mg: één tablet bevat 29,844 mg lactose monohydraat.

Buprenorfine G.L. Pharma 0,4 mg: één tablet bevat 29,628 mg lactose monohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet voor sublinguaal gebruik

Buprenorfine G.L. Pharma 0,2 mg tabletten voor sublinguaal gebruik zijn witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe tabletten, met aan één zijde de inscriptie "I", met een diameter van ongeveer 5 mm.

Buprenorfine G.L. Pharma 0,4 mg tabletten voor sublinguaal gebruik zijn witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe tabletten, aan beide zijden effen, met een diameter van ongeveer 5 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Buprenorfine G.L. Pharma wordt gebruikt voor de behandeling van ernstige postoperatieve pijn bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Over het algemeen moet de dosering van Buprenorfine G.L. Pharma altijd worden aangepast aan de pijn en de individuele gevoeligheid van de patiënt.

Omdat de analgetische werking traag begint, zijn deze tabletten voor sublinguaal gebruik ongeschikt voor de behandeling van acute pijn. De behandeling moet daarom gestart worden met bijvoorbeeld de parenterale vorm van buprenorfine. De behandeling kan dan voortgezet worden met de sublinguale vorm. De aanbevolen dosering is 0,2–0,4 mg, om de 6-8 uur zoals nodig.

Duur van het gebruik

Buprenorfine G.L. Pharma mag niet langer dan 6-7 dagen worden gebruikt. Indien langduriger pijnbestrijding noodzakelijk is, moet regelmatig met korte tussenpozen worden gecontroleerd (zo nodig met onderbrekingen in de behandeling) of, en met welke dosis dit gewenst is. Buprenorfine G.L. Pharma mag niet langer dan nodig worden gebruikt.

Behandelingscontrole

Respiratoire depressie kan deels worden omgekeerd met naloxon. In ernstigere gevallen moet kunstmatige beademing worden overwogen.

Specifieke patiëntengroepen

Patiënten met leverinsufficiëntie

Buprenorfine wordt gemetaboliseerd in de lever. De plasmaconcentraties zijn hoger bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis dan bij gezonde proefpersonen (zie rubriek 5.2). Buprenorfine G.L. Pharma dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis. Lagere startdoseringen en zorgvuldige dosistitratie kunnen noodzakelijk zijn. Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van toxiciteit of overdosering als gevolg van een verhoogd buprenorfine-gehalte (zie rubriek 4.4). Buprenorfine G.L. Pharma is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

Patiënten met nierinsufficiëntie

Aangezien buprenorfine voornamelijk wordt uitgescheiden via metabolisme in de lever, is er geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis. Voorzichtigheid is echter geboden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Buprenorfine G.L. Pharma wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen, omdat er onvoldoende gegevens zijn over veiligheid en werkzaamheid.

Ouderen

Een enkele dosis van 0,2 mg is in de meeste gevallen voldoende. In sommige gevallen (bijv. oudere patiënten met een leverfunctiestoornis) moet de dosis worden verlaagd en geleidelijk worden aangepast op basis van de respons van de patiënt.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor sublinguaal gebruik.

De tabletten voor sublinguaal gebruik mogen niet worden gezogen, gekauwd of doorgeslikt.

De tabletten kunnen niet worden verdeeld.

De tabletten voor sublinguaal gebruik worden onder de tong geplaatst, waar ze binnen 5 tot 10 minuten oplossen. Bij patiënten met zeer droog mondslijmvlies kunnen een paar druppels vloeistof het oplossen versnellen.

Behandelingsdoelen en stoppen met behandeling

Voordat behandeling met Buprenorfine G.L. Pharma wordt gestart moet samen met de patiënt een behandelstrategie worden afgesproken, inclusief de duur van de behandeling, de behandeldoelen en een plan voor het stoppen van de behandeling, in overeenstemming met de richtlijnen voor pijnbestrijding. 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 G.L. Pharma nodig heeft, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om ontwenningsverschijnselen te voorkomen. Bij gebrek aan adequate pijnbeheersing moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van hyperalgesie, tolerantie en progressie van de onderliggende ziekte (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Buprenorfine G.L. Pharma mag niet worden gebruikt in de volgende gevallen:

- overgevoeligheid voor buprenorfine, centraal werkende analgetica of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- ernstige respiratoire insufficiëntie
- ernstige leverinsufficiëntie
- acuut alcoholisme of delirium tremens

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Risico van gelijktijdig gebruik met sedativa zoals benzodiazepines of aanverwante geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik van Buprenorfine G.L. Pharma en sedativa zoals benzodiazepinen of aanverwante geneesmiddelen kan sedatie, respiratoire depressie, coma en de dood tot gevolg hebben. Vanwege deze risico's moet gelijktijdig voorschrijven van deze sederende geneesmiddelen voorbehouden blijven aan patiënten voor wie er geen alternatieve behandelingsmogelijkheden bestaan. Als er beslist wordt om Buprenorfine G.L. Pharma gelijktijdig voor te schrijven met sederende geneesmiddelen, moet de laagst werkzame dosis gebruikt worden, en moet de duur van de behandeling zo kort mogelijk zijn. De patiënten moeten nauwlettend gevolgd worden voor tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. Met het oog hierop is het dan ook sterk aanbevolen om de patiënten en hun verzorgers over deze symptomen te informeren (zie rubriek 4.5).

Respiratoire depressie

Net als bij andere krachtige opioïden kan binnen het aanbevolen doseringsbereik klinisch significante ademhalingsdepressie optreden bij patiënten die therapeutische doses buprenorfine krijgen. Dit geneesmiddel moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een verstoorde ademhalingsfunctie (bijv. COPD, astma, cor pulmonale, verminderde ademhalingsreserve, hypoxie, hypercapnie, of reeds bestaande ademhalingsdepressie). Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij toediening van buprenorfine aan patiënten die geneesmiddelen gebruiken of recent hebben gebruikt die depressie van het CZS of de ademhaling kunnen veroorzaken (zie rubriek 4.5). Patiënten met fysieke en/of de hierboven genoemde farmacologische risicofactoren moeten worden bewaakt en een dosisverlaging kan worden overwogen.

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

Opioïden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, waaronder centrale slaapapneu en slaapgerelateerde hypoxemie. Opioïdengebruik gaat gepaard met een dosisafhankelijke toename van het risico op centrale slaapapneu. Bij patiënten met centrale slaapapneu moet verlaging van de totale dosis opioïden worden overwogen.

Serotoninesyndroom

Gelijktijdig gebruik van Buprenorfine G.L. Pharma en andere serotonerge middelen, zoals MAO-remmers, selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine-norepinefrineheropnameremmers (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.

De symptomen van het serotoninesyndroom kunnen bestaan uit, maar zijn niet beperkt tot, stemmingswisselingen, 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.

Tolerantie en opiaatgebruiksstoornis (misbruik en afhankelijkheid)

Tolerantie, lichamelijke en geestelijke afhankelijkheid, en opiaatgebruiksstoornis (*opiod use disorder*, OUD) kunnen ontstaan bij herhaalde toediening van opioïden zoals Buprenorfine G.L. Pharma. Herhaald gebruik van Buprenorfine G.L. Pharma kan leiden tot OUD. Een hogere dosis en een langere duur van de behandeling met opioïden kunnen het risico op het ontwikkelen van OUD vergroten. Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van Buprenorfine G.L. Pharma 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 behandeling met Buprenorfine G.L. Pharma wordt gestart en tijdens de behandeling, moeten de behandeldoelen en een beëindigingsplan met de patiënt worden afgesproken (zie rubriek 4.2). Voor en tijdens de behandeling moet de patiënt ook worden geïnformeerd over de risico's en tekenen van OUD. Als deze tekenen zich voordoen, moeten patiënten worden geadviseerd contact op te nemen met hun arts. Patiënten zullen moeten worden gecontroleerd op tekenen van drugszoekend gedrag (bijvoorbeeld te vroege verzoeken om herhaalrecepten). Dit omvat de controle van gelijktijdig gebruikte opiaten en psychoactieve geneesmiddelen (zoals benzodiazepines). Voor patiënten met tekenen en symptomen van OUD moet een consult met een verslavingsdeskundige worden overwogen.

Gebruik bij opioïdafhankelijke patiënten

Buprenorfine bevattende analgetica kunnen ontwenningssverschijnselen opwekken bij van opioïden afhankelijke patiënten die totale opiaatagonisten krijgen zoals methadon of heroïne.

Buprenorfine mag als analgeticum alleen met voorzichtigheid worden voorgeschreven aan personen van wie bekend is dat ze geneesmiddelen misbruiken of patiënten met een voorgeschiedenis van opioïdenafhankelijkheid.

Verminderde leverfunctie

Het effect van een leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van buprenorfine is onderzocht in een postmarketingonderzoek. Aangezien buprenorfine in hoge mate wordt gemetaboliseerd in de lever, bleken de plasmaspiegels verhoogd te zijn bij patiënten met een matige en ernstige leverfunctiestoornis. Patiënten moeten worden bewaakt op tekenen en symptomen van toxiciteit of overdosering als gevolg van een verhoogd buprenorfine-gehalte.

Buprenorfine dient met terughoudendheid te worden gebruikt bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis is het gebruik van buprenorfine gecontra-indiceerd. Er is aangetoond dat buprenorfine de druk in de galwegen in dezelfde mate verhoogt als andere opioïde analgetica; daarom moet buprenorfine met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met een verstoorde functie van de galwegen.

Nierfunctiestoornis

Uitscheiding via de nieren kan langer duren, aangezien ongeveer 30% van de gegeven dosis wordt uitgescheiden via de nieren. Accumulatie van buprenorfine-metabolieten treedt op bij patiënten met nierinsufficiëntie. Extra voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met een verminderde nierfunctie of ernstige nierinsufficiëntie ($CL_{Cr} < 30$ ml/min).

Cardiovasculaire effecten

Bij sommige patiënten kan buprenorfine de pols en bloeddruk licht verlagen. Net zoals andere opioïden kan buprenorfine orthostatische hypotensie veroorzaken bij ambulante patiënten.

Hoofdlletsel en verhoogde intracraniele druk

Net als andere krachtige opioïden kan buprenorfine de druk in het hersenvocht verhogen en moet het met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met hoofdlletsel, intracraniele letsels en andere aandoeningen waarbij de druk in het hersenvocht mogelijk verhoogd is. Dit effect in combinatie met het effect van respiratoire depressie kan significant toenemen bij patiënten met hoofdlletsel. Aangezien buprenorfine ook miose en veranderingen in de staat van bewustzijn kan veroorzaken, kan klinische progressie bij patiënten met hoofdlletsel gemaskeerd zijn en kan beoordeling van het klinische beeld verwarrend zijn.

Acute buikaandoeningen

Net als bij andere μ -opioïdereceptoragonisten, kan toediening van buprenorfine de diagnose en progressie maskeren bij patiënten met acute buikaandoeningen.

Algemene waarschuwingen voor de opioïdenklasse van geneesmiddelen

Bij patiënten met de volgende stoornissen is extra nauwlettend medisch toezicht geboden:

- myxoedeem of hypothyroïdie,
- bijnierschorsinsufficiëntie (ziekte van Addison)
- CZS depressie of coma,
- toxische psychose,
- prostaathypertrofie of urethrastenose,
- kyfoscoliose met restrictieve luchtwegaandoening,
- voorzichtigheid is geboden bij oudere of verzwakte patiënten en bij patiënten die recent zijn behandeld met narcotische analgetica.

Buprenorfine G.L. Pharma bevat lactose monohydraat en natrium. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet voor sublinguaal gebruik, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Serotonerge geneesmiddelen

Serotonerge geneesmiddelen zoals MAO-remmers, selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine-norepinefrineheropnameremmers (SNRI's) of tricyclische antidepressiva, aangezien het risico op een serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, dan toeneemt (zie rubriek 4.4). Het risico op serotoninesyndroom is laag bij buprenorfine, maar het is waargenomen bij andere opioïden.

Sedativa zoals benzodiazepinen of aanverwante geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik van opioïden met sedativa zoals benzodiazepinen of aanverwante geneesmiddelen verhoogt het risico op sedatie, respiratoire depressie, coma en de dood, wegens een extra remmend effect op het centraal zenuwstelsel (CZS). De dosering en duur van het gelijktijdige gebruik dienen te worden beperkt (zie rubriek 4.4).

Alcoholische dranken of geneesmiddelen die alcohol bevatten

Buprenorfine mag niet samen met alcoholische dranken of met geneesmiddelen die alcohol bevatten worden gebruikt. Het sedatieve effect van buprenorfine wordt versterkt door alcohol (zie rubriek 4.7).

Andere onderdrukkers van het centrale zenuwstelsel

Bij gelijktijdig gebruik met buprenorfine kan de depressie van het centrale zenuwstelsel versterkt zijn. De verminderde mate van alertheid kan ervoor zorgen dat het besturen van voertuigen en het gebruik van machines gevaarlijk worden.

Onderdrukkers van het centrale zenuwstelsel zijn bijv. andere opioïdenderivaten (zoals methadon, analgetica, antitussiva), anesthetica, fenothiazines, andere kalmeringsmiddelen en sedatieve hypnotica, bepaalde antidepressiva, sedatieve H1-receptorantagonisten, barbituraten, andere anxiolytica dan benzodiazepinen, neuroleptica, clonidine en aanverwante stoffen. Als dergelijke combinaties van middelen worden overwogen, is het belangrijk dat de dosis van één of beide middelen wordt verlaagd.

Gelijktijdig gebruik van Buprenorfine G.L. Pharma met andere onderdrukkers van het centrale zenuwstelsel, en gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) kan leiden tot respiratoire depressie, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige toediening van buprenorfine met anticholinergica of geneesmiddelen met anticholinerge activiteit (bijv. tricyclische antidepressiva, antihistaminen, antipsychotica, spierverslappers, antiparkinsongeneesmiddelen) kan leiden tot een toename van anticholinerge bijwerkingen.

Naltrexon

Naltrexon is een opioïdantagonist die de farmacologische effecten van buprenorfine kan blokkeren. Bij patiënten die een lichamelijke afhankelijkheid voor buprenorfine hebben ontwikkeld, moet gelijktijdig gebruik van naltrexon en buprenorfine worden vermeden, vanwege de potentiële interactie die effectieve pijnbestrijding tegengaat en kan leiden tot plotseling optreden van opioïdontwenningsverschijnselen.

Andere opioïde analgetica

De antinociceptieve effecten van totale agonist opioïden kunnen verzwakt worden door de partiële agonist buprenorfine, als gevolg van competitieve receptorblokkade.

Bij patiënten die een fysieke afhankelijkheid voor totale agonisten hebben ontwikkeld, kan toediening van de partiële agonist buprenorfine ontwenningverschijnselen opwekken (zie ook: “Gebruik bij opioïdafhankelijke patiënten”, rubriek 4.4.).

CYP3A4-remmers

Aangezien het metabolisme van buprenorfine wordt gemedieerd door het isozym CYP3A4, kan gelijktijdige toediening van CYP3A4-remmers de klaring van buprenorfine verminderen. Uit onderzoek naar de interactie tussen buprenorfine en ketoconazol bleek een verhoogde concentratie van buprenorfine en norbuprenorfine. Patiënten die buprenorfine krijgen samen met CYP3A4-remmers zoals macroliden (bijv. erytromycine), azoolantimycotica (bijv. ketoconazol), gestoden, troleandomycine of HIV-proteaseremmers (bijv. ritonavir, indinavir, saquinavir en atazanavir) moeten dan ook nauwlettend worden gecontroleerd. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van Buprenorfine G.L. Pharma aan patiënten die deze geneesmiddelen gebruiken en indien nodig moeten dosisaanpassingen worden overwogen.

CYP3A4-inductoren

CYP3A4-inductoren, zoals fenobarbital, rifampicine, carbamazepine en fenytoïne, induceren het metabolisme en kunnen leiden tot een verhoogde klaring van buprenorfine. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van Buprenorfine G.L. Pharma aan patiënten die deze geneesmiddelen gebruiken en indien nodig moeten dosisaanpassingen worden overwogen.

Monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers)

Op basis van de ervaring met morfine kan het effect van opioïden worden versterkt (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten die eerder zijn behandeld met bepaalde antidepressiva (MAO-remmers) binnen de laatste 14 dagen voorafgaand aan het opioïdgebruik, bestaat er een theoretische mogelijkheid van levensbedreigende interacties die van invloed zijn op de functie van de hersenen, de ademhaling en de bloedsomloop. Dergelijke combinaties moeten worden vermeden tot en met 2 weken na stopzetting van de MAO-remmers.

In één geval werd een mogelijke interactie tussen intraveneus Buprenorfine G.L. Pharma en fenprocoumon, met als gevolg purpura, gemeld.

Extra

Vermindering van de hepatische doorbloeding, die door bepaalde algemene anesthetica (bijv. halothaan) en andere geneesmiddelen kan worden geïnduceerd, kan de eliminatie van buprenorfine door de lever vertragen. Omdat eliminatie via de lever een relatief grote rol speelt (~70%) in de totale klaring van buprenorfine, moet de startdosering van buprenorfine verlaagd en zorgvuldig getitreerd worden bij gelijktijdig gebruik met anesthetica zoals halothaan.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van buprenorfine bij zwangere vrouwen. Een lage dosis buprenorfine mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als de klinische toestand van de vrouw behandeling met buprenorfine vereist. In dergelijke gevallen moeten de zwangere vrouw, de foetus en de pasgeboren baby nauwlettend worden gevolgd door de arts.

Aan het einde van de zwangerschap kunnen hoge doses tot ademhalingsdepressie leiden bij pasgeborenen, zelfs na een korte behandelingsperiode.

Tijdens het laatste trimester van de zwangerschap kan chronisch gebruik van buprenorfine een ontwenningssyndroom veroorzaken bij pasgeborenen.

Borstvoeding

Aangezien buprenorfine en de metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk, mag buprenorfine niet worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding.

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

Bij gebruik volgens de aanwijzingen, heeft buprenorfine geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Dit geneesmiddel kan de psychische en lichamelijke vermogens beïnvloeden en kan slaperigheid, duizeligheid en een verminderd denkvermogen veroorzaken, met name aan het begin van de behandeling en wanneer de dosering wordt aangepast. Patiënten dienen hiervoor te worden gewaarschuwd.

Dit effect kan sterker zijn wanneer buprenorfine tegelijk wordt toegediend met alcohol of middelen met een dempend effect op het centrale zenuwstelsel (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische studies werden sedatie, vertigo, duizeligheid en misselijkheid waargenomen als zeer vaak voorkomende bijwerkingen.

Tabel 1 van bijwerkingen vat samen:

- Bijwerkingen gemeld tijdens klinische studies. Alle bijwerkingen worden vermeld naar frequentie: 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 ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.
- De meest gemelde bijwerkingen in de postmarketingfase. De bijwerkingen die voorkomen in minstens 1% van de meldingen van beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en die als 'verwacht' worden beschouwd, zijn hier opgenomen. De frequentie van bijwerkingen die niet in de hoofdonderzoeken zijn gemeld, kan niet worden geschat en wordt vermeld als 'niet bekend'.

Tabel 1: Bijwerkingen gemeld in klinische studies						
<i>Systeem/Orgaanklasse</i>	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)
<i>Immuunsysteem</i> <i>aandoeningen</i>				Overgevoeligheidsreacties	Anafylactische shock	

Tabel 1: <u>Bijwerkingen gemeld in klinische studies</u>						
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>				Verminderde eetlust		
<i>Psychische stoornissen</i>			Verwardheid Euforische stemming Nervositeit Depressie Psychotische stoornis Hallucinatie Depersonalisatie	Depressieve stemming Agitatie		
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Sedatie Duizeligheid	Hoofdpijn	Dysartrie Paresthesie Coma Tremor	Aanvallen van epilepsie Abnormale coördinatie		
<i>Oogaandoeningen</i>		Miose	Wazig zien Diplopie Verminderd zicht Conjunctivitis			
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	Vertigo		Tinnitus			
<i>Hartaandoeningen</i>			Tachycardie Bradycardie Cyanose Tweedegraads atrioventriculair blok			
<i>Bloedvataandoeningen</i>		Orthostatische hypotensie	Hypertensie Pallor			
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>		Hypoventilatie	Dyspneu (ademhalingsstilstand) Apneu (ademhalingsstilstand)		Bronchospasme	
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	Misselijkheid	Braken	Verlies van eetlust Constipatie Dyspepsie Flatulentie	Diarree		Tandbederf
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>		Hyperhidrose	Pruritus Huiduitslag	Urticaria	Angioneurotisch oedeem (oedeem van Quincke)	
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>			Urineretentie			
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>			Asthenie Uitputting Malaise			

Tabel 1: <u>Bijwerkingen gemeld in klinische studies</u>						
issen						

Drugsverslaving

Herhaald gebruik van Buprenorfine G.L. Pharma kan leiden tot drugsverslaving, zelfs bij therapeutische doses. Het risico op drugsverslaving kan variëren afhankelijk van de individuele risicofactoren van de patiënt, de dosering en de duur van de opioïdenbehandeling (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

Door de partiële opioïde agonist/antagonistische eigenschappen heeft buprenorfine een hoge veiligheidsindex. Met name bij niet-tolerante personen (met name kinderen) kunnen therapeutische doses ernstige vergiftiging (intoxicatie) induceren. Hoewel de antagonistische activiteit van buprenorfine bij iets hogere doses dan het aanbevolen therapeutische bereik kan optreden, kunnen in sommige omstandigheden doses in het aanbevolen therapeutische bereik klinisch significante ademhalingsdepressie veroorzaken (zie rubriek 4.4).

Symptomen

Symptomen van een overmatig buprenorfine-effect worden gekenmerkt door symptomen als 'zich vreemd voelen', zich niet goed kunnen concentreren, slaperigheid en mogelijk orthostatische duizeligheid. Manifestaties van een acute overdosering zijn miose, sedatie, hypotensie, respiratoire depressie (verlaging van de ademhalingsnelheid en/of het ademhalingsvolume, cheyne-stokesademhaling, cyanose), extreme slaperigheid, verminderd bewustzijn en zelfs coma, skeletspierzwakte, klamme huid en bradycardie. Misselijkheid en braken kunnen optreden. Het belangrijkste symptoom waarvoor interventie noodzakelijk is, is respiratoire depressie, dat kan leiden tot respiratoir falen en tot de dood.

Behandeling

In geval van een overdosering moet de cardiorespiratoire status van de patiënt nauwlettend worden bewaakt en moeten er geschikte ondersteunende maatregelen worden ingesteld: Na de standaard intensieve zorg moeten de symptomen van respiratoire depressie worden behandeld. Een vrije luchtweg en ondersteunende of gecontroleerde kunstmatige beademing moeten worden gewaarborgd. In geval van braken moet worden opgelet dat het braaksel niet wordt ingeademd. De patiënt moet worden overgebracht naar een omgeving waar volledige reanimatiefaciliteiten beschikbaar zijn. Gebruik van een opioïdantagonist, d.w.z. naloxon, wordt aanbevolen ondanks het geringe effect dat het mogelijk heeft op het omkeren van de respiratoire symptomen van buprenorfine, vergeleken met de effecten ervan op totale agonist opioïden. Het is mogelijk dat naloxon niet effectief is in het omkeren van de respiratoire depressie die door buprenorfine is geïnduceerd. De primaire behandeling van overdosering dient daarom te bestaan uit het herstellen van goede ademhalingsactiviteit, indien nodig met kunstmatige ondersteuning. Bij het bepalen van de behandelingsduur en het medisch toezicht dat nodig is om de effecten van overdosering om te keren, moet rekening worden gehouden met de lange werkingsduur van buprenorfine. Naloxon kan sneller worden uitgescheiden dan buprenorfine, wat kan leiden tot terugkeer van de eerder onder controle gekregen symptomen van buprenorfine-overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: sterk analgeticum, partiële opioïdreceptoragonist, ATC-code: N02AE01

Werkingsmechanisme

Buprenorfine is een sterk, centraal werkend analgeticum met opioïd agonistische en antagonistische eigenschappen (partiële μ -opioïdreceptoragonist, κ -antagonist). Het analgetisch effect is gebaseerd op interactie met specifieke opioïdreceptoren (met name μ -receptoren) in het centrale zenuwstelsel.

Farmacodynamische effecten

Het analgetische effect begint na ongeveer 30 minuten. 0,4 mg buprenorfine sublinguaal toegediend heeft een analgetisch effect dat overeenkomt met ongeveer 10 mg intramusculair toegediende morfine. De lange werkingsduur van 6-8 uur kan worden verklaard door de trage dissociatie van buprenorfine van de receptor en door het beperkte vermogen van morfine-antagonisten om het effect tegen te gaan, vanwege de hoge affiniteit van buprenorfine voor de receptor.

In therapeutische doses heeft buprenorfine ademhalingsdempende eigenschappen die vergelijkbaar zijn met morfine in equianalgetische doses. Buprenorfine wordt versterkt door andere middelen met een centraal dempend effect, zoals hypnotica, sedativa en alcohol.

Uit studies bij mensen en dieren blijkt dat buprenorfine een lager verslavend effect heeft dan morfine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bij oraal gebruik ondergaat buprenorfine sterk first-passmetabolisme in de lever met N-dealkylering en glucuroconjugatie in de dunne darm en de lever. Dit geneesmiddel is daarom ongeschikt voor oraal gebruik. Piekplasmaconcentraties 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 een halfwaardetijd van 2 tot 5 uur.

Biotransformatie

Buprenorfine wordt gemetaboliseerd door 14-N-dealkylatie en door glucuroconjugatie van de oudermolecule en de gedealkyleerde metaboliet. Klinische gegevens bevestigen dat CYP3A4 verantwoordelijk is voor de N-dealkylering van buprenorfine. N-dealkylbuprenorfine is een μ -opioïdagonist met een zwakke intrinsieke activiteit. Norbuprenorfine draagt bij aan het algehele farmacologische effect; in welke mate is echter niet bekend.

Eliminatie

De eliminatie van buprenorfine is bi- of tri-exponentieel, met een lange terminale eliminatiefase van 32 uur. Dit is deels het gevolg van de reabsorptie van buprenorfine na intestinale hydrolyse van het geconjugeerde derivaat en deels het gevolg van het sterk lipofiele karakter van het molecuul.

Buprenorfine wordt hoofdzakelijk uitgescheiden in de faeces door biliaire excretie van de glucurogeconjugeerde metabolieten (70 %). De resterende 30% wordt uitgescheiden in de urine.

Speciale patiëntengroepen:

Ouderen: Er zijn geen farmacokinetische gegevens over oudere patiënten beschikbaar.

Nierfunctiestoornis: Eliminatie via de nieren speelt een relatief kleine rol (~ 30%) in de algehele klaring van buprenorfine. Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van de nierfunctie, maar voorzichtigheid is geboden bij het doseren voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis.

Leverfunctiestoornis: Eliminatie via de lever speelt een relatief grote rol (~70%) in de totale klaring van buprenorfine en de werking van buprenorfine kan langer duren bij patiënten met een verminderde klaring via de lever. Lagere startdoses buprenorfine en zorgvuldige titratie van de dosering kunnen noodzakelijk zijn bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis. Buprenorfine is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij ratten werden geen ongewenste effecten waargenomen op de vruchtbaarheid of de algemene reproductie. Studies bij ratten en konijnen wezen op tekenen van foetotoxiciteit en postimplantatieverlies.

Uit studies bij ratten bleek een verminderde intra-uteriene groei, vertragingen in de ontwikkeling van bepaalde neurologische functies en hoge peri- en postnatale mortaliteit bij neonaten na behandeling van de moederdieren tijdens gestatie of lactatie. Er zijn aanwijzingen dat een moeilijke partus en verminderde melkproductie bijdroegen aan deze effecten. Zowel bij ratten als bij konijnen waren er geen tekenen van embryotoxiciteit waaronder teratogeniciteit.

Uit *in vitro*- en *in vivo*-studies waarin het mutagene potentieel van buprenorfine werd onderzocht, bleken geen klinisch relevante effecten.

Uit langdurige studies bij ratten en muizen bleek geen carcinogeen potentieel dat relevant is voor de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat

Mannitol (E421)

Maïszetmeel

Povidon K30 (E1201)

Citroenzuur monohydraat (E330)

Natriumcitraat (E331(iii))

Magnesiumstearaat (E470b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten voor sublinguaal gebruik zijn verpakt in blisterverpakkingen bestaande uit aluminium (basisfolie) gelamineerd met aluminium sheets met 7, 10, 20, 28, 30, 50, 60, 70, 100 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Niet van toepassing.

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

G.L. Pharma GmbH
Industriestrasse 1
8502 Lannach
Oostenrijk

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

Buprenorfine G.L. Pharma 0,2 mg tabletten voor sublinguaal gebruik - RVG 132208
Buprenorfine G.L. Pharma 0,4 mg tabletten voor sublinguaal gebruik - RVG 132209

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 april 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST