

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Buprenorfine Viatris 0,4 mg, tabletten voor sublinguaal gebruik  
Buprenorfine Viatris 1 mg, tabletten voor sublinguaal gebruik  
Buprenorfine Viatris 2 mg, tabletten voor sublinguaal gebruik  
Buprenorfine Viatris 4 mg, tabletten voor sublinguaal gebruik  
Buprenorfine Viatris 6 mg, tabletten voor sublinguaal gebruik  
Buprenorfine Viatris 8 mg, tabletten voor sublinguaal gebruik

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

#### Buprenorfine Viatris 0,4 mg, tabletten voor sublinguaal gebruik

Elke tablet bevat 0,43 mg buprenorfine hydrochloride overeenkomend met 0,4 mg buprenorfine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 29,63 mg lactose (als monohydraat).

#### Buprenorfine Viatris 1 mg, tabletten voor sublinguaal gebruik

Elke tablet bevat 1,08 mg buprenorfine hydrochloride overeenkomend met 1 mg buprenorfine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 23,97 mg lactose (als monohydraat).

#### Buprenorfine Viatris 2 mg, tabletten voor sublinguaal gebruik

Elke tablet bevat 2,16 mg buprenorfine hydrochloride overeenkomend met 2 mg buprenorfine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 47,94 mg lactose (als monohydraat).

#### Buprenorfine Viatris 4 mg, tabletten voor sublinguaal gebruik

Elke tablet bevat 4,32 mg buprenorfine hydrochloride overeenkomend met 4 mg buprenorfine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 95,88 mg lactose (als monohydraat).

#### Buprenorfine Viatris 6 mg, tabletten voor sublinguaal gebruik

Elke tablet bevat 6,48 mg buprenorfine hydrochloride overeenkomend met 6 mg buprenorfine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 143,82 mg lactose (als monohydraat).

#### Buprenorfine Viatris 8 mg, tabletten voor sublinguaal gebruik

Elke tablet bevat 8,64 mg buprenorfine hydrochloride overeenkomend met 8 mg buprenorfine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 191,76 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet voor sublinguaal gebruik.

Buprenorfine Viatris 0,4 mg, tabletten voor sublinguaal gebruik:

Witte tot gebroken witte, ronde, dubbelbolle tabletten, onbedrukt aan beide zijden, met een diameter van 5 mm.

Buprenorfine Viatris 1 mg, tabletten voor sublinguaal gebruik:

Witte tot gebroken witte, ronde, dubbelbolle tabletten, bedrukt aan één zijde met 'II', van 5 mm lang.

Buprenorfine Viatris 2 mg, tabletten voor sublinguaal gebruik:

Witte tot gebroken witte, ovale, plat afgeschuinde rand tabletten met een lengte van 10 mm.

Buprenorfine Viatris 4 mg, tabletten voor sublinguaal gebruik:

Witte tot gebroken witte, ovale, plat afgeschuinde rand tabletten met een breukstreep aan beide zijdes, met een lengte van 12 mm. De breukstreep is enkel aanwezig om de tablet te breken en daarmee het plaatsen onder de tong gemakkelijker te maken en niet om het te verdelen in gelijke doses.

Buprenorfine Viatris 6 mg, tabletten voor sublinguaal gebruik:

Witte tot gebroken witte, dubbelplatte, ovale tabletten met een breukstreep aan beide zijdes en een bedrukking van "twee punten" aan één zijde, met een lengte van 13 mm. De breukstreep is enkel aanwezig om de tablet te breken en daarmee het plaatsen onder de tong gemakkelijker te maken en niet om het te verdelen in gelijke doses.

Buprenorfine Viatris 8 mg, tabletten voor sublinguaal gebruik:

Witte tot gebroken witte, ovale, plat afgeschuinde rand tabletten met een breukstreep aan beide zijdes, met een lengte van 14 mm. De breukstreep is enkel aanwezig om de tablet te breken en daarmee het plaatsen onder de tong gemakkelijker te maken en niet om het te verdelen in gelijke doses.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

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

De behandeling is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en jongeren van 15 jaar en ouder 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.

Het wordt aanbevolen om behandeling met buprenorfine voor te schrijven als onderdeel van uitgebreide behandeling voor opioïdafhankelijkheid. Het resultaat van de behandeling is afhankelijk van de voorgeschreven dosis en van de gecombineerde medische, psychologische, sociale en educatieve maatregelen die worden genomen bij het monitoren van de patiënt.

*Te nemen voorzorgsmaatregelen voorafgaand aan de inductie*

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

van onthouding zichtbaar zijn (aangetoond bv. door een score die wijst op lichte tot matige 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 van buprenorfine tabletten worden ingenomen zodra de verschijnselen van onthouding zich openbaren, maar dit mag niet binnen 6 uur na het laatste opioïde gebruik plaatsvinden.

Voor patiënten die methadon krijgen, moet de dosis methadon tot een maximum van 30 mg/dag worden verminderd voordat kan worden begonnen met de buprenorfine-therapie. Bij de start van een behandeling met buprenorfine moet rekening worden gehouden met de lange halfwaardetijd van methadon. De eerste dosis buprenorfine mag alleen worden ingenomen zodra verschijnselen van onthouding zich openbaren, en mag niet binnen 24 uur na het laatste methadongebruik door de patiënt plaatsvinden. Buprenorfine kan ontwenningssverschijnselen veroorzaken bij patiënten die afhankelijk zijn van methadon.

### Dosering

#### *Aanvangstherapie (inductie)*

De aanbevolen startdosis bij volwassenen en adolescenten ouder dan 15 jaar bedraagt 2 tot 4 mg. Om ongewenste ontwenningssverschijnselen en daarop volgend opioïdengebruik te minimaliseren, en om de patiënt in behandeling te houden, kan de dosis worden herhaald tot een maximum van 12 mg op de eerste dag. In sommige gevallen, afhankelijk van de reactie van de patiënt, kan de dosis op dag 1 verhoogd worden tot een maximum van 24 mg buprenorfine.

Tijdens de start van de behandeling wordt dagelijks toezicht op de dosering aanbevolen om ervoor te zorgen dat de tablet correct onder de tong wordt geplaatst en om de reactie van de patiënt op de behandeling te observeren als richtlijn voor een effectieve dosistitratie op basis van het klinische effect.

#### *Dosisaanpassing en onderhoudsdosis*

Na behandeling op dag 1 geldt dat de onderhoudsdosis varieert per individu en bepaald moet worden door de dosis progressief te verhogen tot de minimale werkzame dosis wordt vastgesteld. Dosistitratie van buprenorfine resulteert in een dosis die de patiënt stabiliseert en behandeling blijft volgen, op geleide van herbeoordeling van de klinische en psychologische status van de patiënt, zoals opioïdengebruik en -verlangen, andere geassocieerde verslavende aandoeningen, symptomen zoals angst of depressie door middelengebruik of psychiatrische comorbiditeiten.

De gebruikelijke onderhoudsdosis is 12-16 mg/dag. De maximale enkelvoudige dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 24 mg buprenorfine.

Tijdens de onderhoudsbehandeling is het belangrijk om de dosis periodiek opnieuw te beoordelen (verhogen of verlagen) op basis van de klinische en psychologische toestand van de patiënt, zoals hierboven beschreven.

Dagelijkse toediening van buprenorfine wordt aanbevolen, vooral tijdens het instellen van de behandeling.

#### *Minder dan dagelijkse toediening*

Nadat voldoende stabilisatie is bereikt, kan de toedieningsfrequentie worden verlaagd tot toediening om de dag van tweemaal de individueel getitreerde dagelijkse dosis. Zo kan een patiënt die gestabiliseerd is bij toediening van een dagelijkse dosis van 8 mg buprenorfine om de andere dag 16 mg buprenorfine krijgen, zonder dosis op de tussenliggende dagen. Nadat voldoende stabilisatie is bereikt, kan bij sommige patiënten de toedieningsfrequentie worden verlaagd tot 3 keer per week (bijvoorbeeld op maandag, woensdag en vrijdag). De dosis op maandag en woensdag moet tweemaal de individueel getitreerde dagelijkse dosis zijn, en de dosis op vrijdag moet driemaal de individueel getitreerde dagelijkse dosis zijn, zonder dosis op de tussenliggende dagen. Ongeacht de dag, de dosis

die wordt gegeven, mag niet hoger zijn dan 24 mg buprenorfine. Voor patiënten bij wie een getitreerde dagelijkse dosis hoger is dan 8 mg buprenorfine/dag is dit regime mogelijk niet geschikt.

#### *Afbouwen van de medicatie*

Wanneer klinische evaluatie en de wil van de patiënt leiden tot overweging om de behandeling stop te zetten, moet dit met voorzichtigheid worden behaald. De beslissing om de behandeling met buprenorfine na een periode van onderhoud of korte stabilisatie te staken, moet worden genomen als onderdeel van een uitgebreid behandelplan. Om ontweningsverschijnselen en mogelijke terugval naar gebruik van illegale drugs te voorkomen, kan de dosis buprenorfine in gunstige gevallen in de loop van de tijd geleidelijk worden verlaagd totdat de behandeling kan worden stopgezet. Nadat voldoende stabilisatie is bereikt, kan de dosering van buprenorfine, als de patiënt hiermee akkoord gaat, geleidelijk worden verlaagd. In sommige gunstige gevallen kan de behandeling worden stopgezet. De beschikbaarheid van tabletten voor sublinguaal gebruik met doses van respectievelijk 0,4 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg en 8 mg maakt een afbouw van de dosering mogelijk. Patiënten moeten na beëindiging van de behandeling met buprenorfine worden gemonitord vanwege de kans op terugval.

#### Speciale populaties

##### *Ouderen*

De veiligheid en werkzaamheid van buprenorfine bij oudere patiënten met een leeftijd van 65 jaar of ouder is niet vastgesteld. Er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

##### *Leveraandoeningen*

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

##### *Nieraandoeningen*

Het is in het algemeen niet noodzakelijk om de dosis buprenorfine aan te passen bij patiënten met nierinsufficiëntie. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met ernstige nieraandoeningen waarbij een dosisaanpassing nodig kan zijn (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.4 en 5.2).

##### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Buprenorfine Viatris bij kinderen jonger dan 15 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Vanwege het gebrek aan gegevens bij adolescenten (15–17 jaar), moeten patiënten in deze leeftijdsgroep tijdens de behandeling nauwkeuriger worden gemonitord.

#### 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 volledig opgelost is, wat gewoonlijk na 5 à 10 minuten het geval is. Patiënten mogen geen voedsel doorslikken of eten of drinken tot het tablet volledig is opgelost.

De dosering bestaat uit meerdere Buprenorfine Viatris 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. Voor specifieke dosering instructies tijdens aanvang van de therapie, aanpassen van de dosis en onderhoud van de dosis zie de rubrieken hierboven getiteld “Aanvangstherapie (inductie)” en “Dosisaanpassing en onderhoudsdosis”.

### Behandelingsdoelen en stopzetting

Voordat de behandeling met Buprenorfine Viatris wordt gestart, moet met de patiënt een behandelingsstrategie worden overeengekomen met inbegrip van de duur van de behandeling en de behandelingsdoelen. Tijdens de behandeling moet er frequent contact zijn tussen de arts en de patiënt om zo nodig de noodzaak van voortgezette behandeling te evalueren, stopzetting te overwegen en doseringen aan te passen. Wanneer een patiënt geen behandeling meer nodig heeft met Buprenorfine Viatris, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om ontwenningssymptomen te voorkomen (zie rubriek 4.4).

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor buprenorfine of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige respiratoire insufficiëntie.
- Ernstige leverinsufficiëntie.
- Acut alcoholisme of *delirium tremens*.
- Gelijktijdige toediening van opioïdantagonisten (naltrexon, nalmefeen) voor de behandeling van afhankelijkheid van alcohol of opioïden (zie rubriek 4.5).

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

Dit geneesmiddel wordt uitsluitend aanbevolen voor de behandeling van verslaving aan opioïden.

Gebruik in adolescenten: vanwege het gebrek aan gegevens bij adolescenten (15–17 jaar), moeten patiënten in deze leeftijdsgroep tijdens de behandeling nauwkeuriger worden gemonitord.

Het wordt eveneens aangeraden dat de behandeling wordt voorgeschreven door een arts die uitgebreide behandeling van de opioïdeverslaafden verzekert.

#### Verkeerd gebruik, misbruik en oneigenlijk 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 illegaal gebruik wordt verdeeld of wanneer het geneesmiddel niet goed tegen diefstal wordt beveiligd.

In gevallen van verkeerd gebruik via intraveneuze weg werden lokale reacties gemeld, soms septisch (abces, cellulitis) en mogelijk ernstige acute hepatitis en andere acute infecties, zoals longontsteking en endocarditis.

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

Om het risico op verkeerd gebruik, misbruik en oneigenlijk gebruik te minimaliseren, moeten artsen gepaste voorzorgsmaatregelen nemen bij het voorschrijven en verstrekken van buprenorfine, zoals vermijden dat er vroeg tijdens de behandeling meerdere herhaalrecepten worden uitgeschreven en opvolgingsbezoeken in te plannen voor patiënten met klinische monitoring die geschikt is voor het stabiliteitsniveau van de patiënt.

#### 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 Viatris, tabletten voor sublinguaal gebruik. Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van Buprenorfine Viatris, tabletten voor sublinguaal gebruik kan leiden tot een overdosis en/of de dood. Het risico op het ontwikkelen van OUD is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis (ouders of broers en zussen) van middelenmisbruiksstoornissen (inclusief alcoholgebruiksstoornis), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere psychische stoornissen (bijv. ernstige depressie, angst en persoonlijkheidsstoornissen).

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

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

#### Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

Opioïden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, waaronder centrale slaapapneu (CSA) en slaapgerelateerde hypoxemie. Opioïdgebruik verhoogt op een dosisafhankelijke manier het risico op CSA. Overweeg bij patiënten die CSA hebben de totale opioïddosering te verlagen.

#### Ademhalingsdepressie

Er is een aantal gevallen van overlijden gemeld als gevolg van ademhalingsdepressie, vooral wanneer buprenorfine werd gebruikt in combinatie met benzodiazepinen (zie rubriek 4.5) of wanneer buprenorfine niet werd gebruikt volgens de informatie in het recept. Er zijn ook sterfgevallen gemeld in verband met gelijktijdige toediening van buprenorfine en andere ademhalingsonderdrukkende middelen zoals alcohol of andere opioïden. Als buprenorfine wordt toegediend aan niet-opioïdafhankelijke personen die de effecten van opioïden niet kunnen verdragen, kan mogelijk fatale ademhalingsdepressie optreden.

Dit geneesmiddel moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met astma of ademhalingsinsufficiëntie (bijv. chronische obstructieve longziekte, cor pulmonale, verminderde ademhalingsreserve, hypoxie, hypercapnie, reeds bestaande ademhalingsdepressie of kyfosciose [kromming van de wervelkolom die tot kortademigheid kan leiden]).

Buprenorfine kan bij accidentele of opzettelijke inname ernstige, mogelijk fatale, ademhalingsdepressie veroorzaken bij kinderen en niet-afhankelijke personen. Patiënten moeten worden gewaarschuwd om de blister veilig te bewaren, de blister nooit op voorhand te openen, ze buiten het bereik van kinderen en andere gezinsleden te bewaren en dit medicijn niet in aanwezigheid van kinderen te gebruiken. Er moet onmiddellijk contact worden opgenomen met een spoedeisende hulpdienst in geval van accidentele inname of vermoeden van inname.

#### CZS-depressie

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

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

Gelijktijdig gebruik van Buprenorfine Viatris 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 Viatris gelijktijdig voor te schrijven met sederende middelen, moet de laagst effectieve dosis van de sederende middelen 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).

#### Serotoninesyndroom

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

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

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

Bij vermoeden van serotoninesyndroom moet dosisverlaging of stopzetting van de behandeling worden overwogen, afhankelijk van de ernst van de symptomen.

#### Afhankelijkheid

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

Gevallen 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 kan de aanwezigheid van reeds bestaande mitochondriale stoornis (genetische ziekten, leverenzymafwijkingen, infectie met hepatitis B- of hepatitis C-virus, alcoholmisbruik, anorexie, gelijktijdig gebruik van andere mogelijk hepatotoxische geneesmiddelen) en het blijven injecteren van drugs een oorzakelijke of bijdragende rol hebben. Deze onderliggende factoren moeten in overweging worden genomen voordat buprenorfine wordt voorgeschreven en tijdens de behandeling. Wanneer een hepatisch voorval wordt vermoed, is verdere biologische en etiologische evaluatie vereist. Afhankelijk van de bevindingen kan het geneesmiddel voorzichtig worden stopgezet om het ontwenningssyndroom te voorkomen en om te voorkomen dat het gebruik van illegale drugs wordt hervat. Als de behandeling wordt voortgezet, moet de leverfunctie nauwlettend worden gemonitord.

#### Opwekken van ontwenningssymptomen van opioïden

Bij het instellen van de behandeling met buprenorfine moet de arts zich bewust zijn van het partiële agonistprofiel van buprenorfine en dat dit ontwenningssymptomen kan veroorzaken bij opioïdafhankelijke patiënten, met name bij toediening minder dan 6 uur na het laatste gebruik van heroïne of een ander kortwerkend opioïd, of bij toediening minder dan 24 uur na de laatste dosis methadon (volgens de lange halfwaardetijd van methadon). Patiënten moeten duidelijk tijdens de overschakelingsperiode van methadon naar buprenorfine worden gemonitord, aangezien ontwenningssymptomen werden gemeld. Om optreden van ontwenningssymptomen te voorkomen, moet inductie met buprenorfine worden uitgevoerd wanneer objectieve tekenen van matige ontwenningssymptomen duidelijk zijn (zie rubriek 4.2).

Ontwenningssymptomen kunnen ook verband houden met suboptimale dosering.

#### Leverinsufficiëntie

De effecten van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van buprenorfine werden geëvalueerd in een postmarketingonderzoek met een enkelvoudige dosis. Aangezien buprenorfine in hoge mate wordt gemetaboliseerd, bleken bij patiënten met matige en ernstige leverinsufficiëntie de plasmaspiegels hoger voor buprenorfine. Patiënten moeten worden gemonitord op tekenen en symptomen van toxiciteit of overdosering veroorzaakt door verhoogde buprenorfinespiegels. Buprenorfine Viatrix moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met matige leverinsufficiëntie. Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is het gebruik van buprenorfine gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3 en 5.2).

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).

#### Nierinsufficiëntie

De eliminatie via de nieren kan langer duren, aangezien 30% van de toegediende dosis via de nieren wordt geëlimineerd. Metabolieten van buprenorfine hopen zich op bij patiënten met nierfalen. Voorzichtigheid is geboden bij het doseren van patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min) (zie rubriek 4.2 en 5.2).

#### Algemene waarschuwingen opioïdklasse

Opioïden kunnen orthostatische hypotensie veroorzaken.

Opioïden kunnen de druk in het hersenvocht verhogen, wat insulsten kan veroorzaken. Net als bij andere opioïden is voorzichtigheid geboden bij patiënten die buprenorfine gebruiken en hoofddletsel, intracraniële laesies en verhoogde hersendruk of een voorgeschiedenis van insulsten hebben.

Door opioïden geïnduceerde miose, veranderingen in het bewustzijnsniveau of veranderingen in de perceptie van pijn als een symptoom van ziekte kunnen de evaluatie van de patiënt verstoren of de diagnose of het klinisch verloop van gelijktijdige ziekte verhullen.

Opioïden moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met myxoedeem, hypothyreoïdie of bijnierschorsinsufficiëntie (bijv. de ziekte van Addison).

Opioïden moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met hypotensie, prostaathypertrofie of urethrastrictuur.

Van opioïden werd aangetoond dat ze de intracholedochale druk verhogen en ze moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een disfunctie van de galwegen.

Opioïden moeten met voorzichtigheid worden toegediend aan oudere of verzwakte patiënten.

De volgende combinaties worden niet aanbevolen met buprenorfine: analgetica van niveau II, ethylmorphine en alcohol (zie rubriek 4.5).

#### **Hulpstoffen**

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, totale-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen “natrium-vrij” is.

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

##### **Gecontra-indiceerde combinaties (zie rubriek 4.3)**

- ***Naltrexon en nalmefeen***: naltrexon en nalmefeen zijn opioïdantagonisten die de farmacologische effecten van buprenorfine kunnen blokkeren. Het gelijktijdig toedienen tijdens een behandeling

met buprenorfine is gecontra-indiceerd vanwege de mogelijk gevaarlijke interactie die een versnelde en plotselinge aanval van langdurige en hevige opioïdeonthoudingsverschijnselen kan veroorzaken.

### **Niet aanbevolen combinaties**

- **Alcohol:** Alcohol verhoogt het sedatieve effect van buprenorfine, wat het besturen van voertuigen en het gebruik van machines gevaarlijk kan maken. Vermijd het gebruik van buprenorfine in combinatie met alcoholische dranken of geneesmiddelen die alcohol bevatten.

### **Buprenorfine moet voorzichtig worden gebruikt wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met:**

- **Sedativa zoals benzodiazepinen of verwante stoffen:** gelijktijdig gebruik van opioïden met sedativa zoals benzodiazepinen of verwante stoffen verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden als gevolg van het bijkomstige onderdrukkende effect op het centraal zenuwstelsel. De doses en de duur van gelijktijdig gebruik moeten worden beperkt (zie rubriek 4.4). Patiënten moeten worden gewaarschuwd dat het uiterst gevaarlijk is om zelf niet-voorgeschreven benzodiazepinen toe te dienen terwijl ze dit product gebruiken en moeten ook worden gewaarschuwd om benzodiazepinen alleen volgens voorschrift gelijktijdig te gebruiken (zie rubriek 4.4).
- **Andere stoffen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken:** andere opioïdderivaten (analgetica en antitussiva), bepaalde antidepressiva, sedatieve H1-receptorantagonisten, benzodiazepines, andere anxiolytica dan benzodiazepines, neuroleptica, clonidine en verwante stoffen. Deze combinaties verhogen de onderdrukking van het centraal zenuwstelsel. De verminderde mate van alertheid kan ervoor zorgen dat het besturen van voertuigen en gebruik van machines gevaarlijk worden. Bij barbituraten is er bovendien sprake van een verhoogd risico op ademhalingsdepressie.
- **Gabapentinoïden:** het gelijktijdig gebruik met gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) kan leiden tot onderdrukte ademhaling, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden (zie rubriek 4.4).
- **Serotonerge geneesmiddelen,** zoals MAO-remmers, selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) of tricyclische antidepressiva aangezien het risico op het serotoninesyndroom, een mogelijk levensbedreigende aandoening, is verhoogd (zie rubriek 4.4).
- **CYP3A4-remmers:** een interactiestudie naar buprenorfine met ketoconazol (een krachtige remmer van CYP3A4) resulteerde in een verhoogde C<sub>max</sub> en AUC (gebied onder de curve) van buprenorfine (respectievelijk ongeveer 50% en 70%) en, in mindere mate, van norbuprenorfine. Patiënten die buprenorfine krijgen, moeten zorgvuldig worden gemonitord en hebben mogelijk een dosisvermindering nodig indien het middel wordt gecombineerd met krachtige CYP3A4-remmers (bijvoorbeeld proteaseremmers zoals ritonavir, nelfinavir of indinavir of azole-antischimmelmiddelen zoals ketoconazol, itraconazol, voriconazol of posaconazol).
- **CYP3A4-inducers:** In een bij gezonde vrijwilligers uitgevoerd klinisch onderzoek vertoonde de combinatie van buprenorfine met ofwel rifampicine of rifabutine een afname van respectievelijk 70% en 35% in plasmabuprenorfinespiegels, en het begin van ontwenningverschijnselen bij 50% van de 12 vrijwilligers. Daarom wordt aanbevolen dat patiënten die buprenorfine krijgen nauwlettend worden gemonitord indien inductoren (bijv. fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne, rifampicine) gelijktijdig worden toegediend en moet de dosis buprenorfine of CYP3A4-inducer mogelijk dienovereenkomstig worden aangepast.
- **Anticholinergica:** gelijktijdige toediening met anticholinergica of geneesmiddelen met anticholinerge activiteit (bijv. tricyclische antidepressiva, antihistaminica, antipsychotica, spierverslappers, anti-Parkinson geneesmiddelen) kunnen leiden tot verhoogde anticholinerge bijwerkingen.

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

### **Zwangerschap**

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschaps resultaten) over het gebruik van buprenorfine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit

gebleken (zie rubriek 5.3). Buprenorfine tabletten voor sublinguaal gebruik mogen niet tijdens de zwangerschap gebruikt worden behalve als het nodig is voor de klinische voordelen van de vrouw.

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

#### Borstvoeding

Buprenorfine en de metaboliëten worden uitgescheiden in de moedermelk. Bij ratten bleek buprenorfine de lactatie te remmen. Daarom moet borstvoeding worden gestaakt tijdens de behandeling met buprenorfine tabletten voor sublinguaal gebruik.

#### Vruchtbaarheid

Uit dierstudies is gebleken dat de vrouwelijke vruchtbaarheid vermindert bij hoge doseringen (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 Viatris 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 het vermogen om een voertuig te besturen of gevaarlijke machines te bedienen, negatief kan beïnvloeden.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De gedurende klinische hoofdstudies vaakst gemelde bijwerkingen zijn constipatie en de bijwerkingen die gerelateerd zijn aan ontwenningverschijnselen (d.w.z. slapeloosheid, hoofdpijn, misselijkheid, hyperhidrose). Een aantal meldingen van stuipen, braken, diarree en verhoogde leverfunctietests werd als ernstig beschouwd.

#### Een lijst in tabelvorm met de bijwerkingen

De frequentie van onderstaande mogelijke bijwerkingen is volgens de volgende conventie gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1 geeft een overzicht van de meest voorkomende bijwerkingen weer die zijn gemeld bij de wereldwijde safety database van de registratiehouder en die zijn geïdentificeerd voor alle andere klinische ervaringen en postmarketing bewaking. 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

<b>Systeem/ orgaanklassen</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Niet bekend</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen		Influenza Infectie Faryngitis Rinitis	Urineweg infectie, Vaginale infectie	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Anemie Leukocytose Leukopenie Lymfadenopathie Trombocytopenie	
Immuunsysteem-aandoeningen			Hypersensitiviteit	Anafylactische shock
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Verminderde eetlust Hyperglykemie Hyperlipidemie Hypoglykemie	
Psychische stoornissen	Slapeloosheid	Angst Depressie Verminderd libido Nervositeit Abnormale gedachten	Abnormale dromen Agitatie Apathie Depersonalisatie Geneesmiddelen-afhankelijkheid Euforische stemming Vijandigheid	Hallucinatie
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Migraine Duizeligheid Hypertonie Paresthesie Slaperigheid	Amnesie Convulsie Hyperkinesie Spraakstoornissen Tremor	Hepatische encefalopathie Syncope
Oogaandoeningen		Amblyopie Traanklier-aandoening	Conjunctivitis Miose	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen				Vertigo
Hartaandoeningen			Angina pectoris Bradycardie Myocardinfarct Palpaties Tachycardie	
Bloedvat-aandoeningen		Hypertensie Vasodilatatie	Hypotensie	Orthostatische hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Hoesten	Astma Dyspeu Geeuwen	Bronchospasme Ademhalingsdepressie
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Constipatie Misselijkheid	Buikpijn Diarree Dyspepsie Winderigheid Braken	Zweren in de mond Verkleuring van de tong	Tandcariës
Lever- en galaandoeningen				Hepatitis Acute hepatitis Geelzucht Levernecrose Hepatorenaal syndroom
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Hyperhidrose	Pruritus Huiduitslag Urticaria	Acne Alopecia Dermatitis exfoliativa Droge huid Huidmassa	Angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Rugpijn Artralgie Spierspasmen Myalgie	Artritis	
Nier- en urinewegaandoeningen		Urineafwijking	Albuminurie Dysurie Hematurie Nefrolithiase Urineretentie	
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen		Erectiele disfunctie	Amenorroe Ejaculatiestoornis Menorragie Metrorragie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Drugs onthoudingsyndroom	Asthenie Pijn op de borst Koude rillingen Pyrexie Malaise Pijn Perifeer oedeem	Hypothermie	Neonataal drugs-onthoudingsyndroom
Onderzoeken		Abnormale leverfunctietest Gewicht verminderd	Bloedcreatinine verhoogd	Verhoogde transaminasen

Letsels, intoxicaties en verrichtings- complicaties		Letsel	Hitteberoerte	
--	--	--------	---------------	--

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

<sup>1</sup> Er is ademhalingsdepressie opgetreden. Overlijden als gevolg van ademhalingsdepressie werd gemeld, vooral wanneer buprenorfine werd gebruikt in combinatie met benzodiazepinen (zie rubriek 4.5) of wanneer buprenorfine niet werd gebruikt volgens de informatie in het recept. Er zijn ook sterfgevallen gemeld in verband met gelijktijdige toediening van buprenorfine en andere middelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken zoals alcohol of andere opioïden. (zie rubriek 4.4 en 4.5)

<sup>2</sup> Neonataal abstinentiesyndroom werd gemeld bij pasgeborenen van vrouwen die tijdens de zwangerschap buprenorfine hebben gekregen. Het syndroom kan lichter en meer aanhoudend zijn dan dat van kortwerkende volledige  $\mu$ -opioïdagonisten. De aard van het syndroom kan variëren afhankelijk van de geschiedenis van het middelengebruik door de moeder (zie rubriek 4.6).

<sup>3</sup> De meest voorkomende tekenen en symptomen van overgevoeligheid zijn huiduitslag, urticaria en pruritus. Er werden gevallen van bronchospasme, ademhalingsdepressie, angio-oedeem en anafylactische shock gemeld.

<sup>4</sup> Verhoogde levertransaminasen en hepatitis met geelzucht die over het algemeen op gunstige wijze verdwenen (zie rubriek 4.4).

### Drugsverslaving

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

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

## **4.9 Overdosering**

### Symptomen

Ademhalingsdepressie als gevolg van onderdrukking van het centraal zenuwstelsel is het primaire symptoom waarvoor interventie nodig is in geval van een overdosis, omdat dit kan leiden tot ademstilstand en overlijden (zie rubriek 4.4). Mogelijke tekenen van overdosering zijn ook sedatie, miose, hypotensie, misselijkheid en overgeven.

### Behandeling/maatregelen

In geval van overdosering moeten algemene ondersteunende maatregelen worden genomen, waaronder nauwlettende monitoring van de respiratoire en cardiale status van de patiënt. Symptomatische behandeling van ademhalingsdepressie en standaard maatregelen voor intensieve zorg moeten worden uitgevoerd. Indien nodig moet er worden gezorgd voor een doorgankelijke luchtweg en geassisteerde of gecontroleerde beademing. De patiënt moet worden overgebracht naar een omgeving waar volledige reanimatiefaciliteiten beschikbaar zijn.

Als de patiënt overgeeft, moet erop worden gelet dat aspiratie van het overgeefsel wordt voorkomen.

Het gebruik van een injecteerbare opioïdantagonist (d.w.z. naloxon) wordt aanbevolen, ondanks het bescheiden effect dat het kan hebben bij het omkeren van de ademhalings symptomen van buprenorfine, aangezien buprenorfine zich sterk bindt aan de morfinereceptoren.

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 medisch toezicht dat nodig is, om de effecten van een overdosis om te keren. Naloxon kan sneller worden geklaard dan buprenorfine, waardoor symptomen van overdosering met buprenorfine die eerder onder controle waren, kunnen terugkeren, en een continue infusie nodig kan zijn.

Snelheid van continue intraveneuze infusie moet worden getitreerd op basis van de respons van de patiënt. Als infusie niet mogelijk is, kan herhaalde toediening van naloxon nodig zijn.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddel dat gebruikt wordt bij opioïdverslaving. ATC-code: N07BC01.

#### Werkingsmechanisme

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

Tijdens klinisch farmacologische onderzoeken bij opiaatverslaafden werd aangetoond dat buprenorfine een maximaal effect had.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### Absorptie

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

De absolute biobeschikbaarheid van buprenorfine tabletten is niet goed bekend wanneer sublinguaal toegediend, maar dit wordt geschat tussen de 15 en 30%.

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. De halfwaardetijd bedraagt 2 tot 5 uur.

#### Biotransformatie en eliminatie

Buprenorfine wordt gemetaboliseerd door 14-N-dealkylering en door glucuroconjugatie van het oorspronkelijke molecuul en de gedealkyleerde metaboliet. Klinische gegevens bevestigen dat CYP3A4 verantwoordelijk is voor de N-dealkylatie van buprenorfine.

De N-dealkybuprenorfine is een  $\mu$ -agonist met een zwakke intrinsieke activiteit.

De eliminatie van buprenorfine is bi- of tri-exponentieel, met een lange terminale eliminatiefase van 20 tot 25 uur, gedeeltelijk vanwege de reabsorptie van buprenorfine na intestinale hydrolyse van het

geconjugeerde derivaat en gedeeltelijk vanwege het sterk lipofiele karakter van het molecuul.

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

### Speciale populaties:

#### *Leverinsufficiëntie*

Het effect van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van buprenorfine en naloxon werd geëvalueerd in een postmarketingstudie met een enkelvoudige dosis. Tabel 2 vat de resultaten van een klinische studie samen waarin de blootstelling van buprenorphine was vastgesteld na toediening van een enkele dosis buprenorfine/naloxon 2,0/0,5 mg 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 <sub>max</sub>	1.2-voudige toename	1.1-voudige toename	1.7-voudige toename
AUC <sub>laatste</sub>	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 na een enkelvoudige toediening van een dosis van 2 mg.

### **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  
Maïszetmeel  
Povidon K30  
Citroenzuur monohydraat  
Natriumcitraat dihydraat  
Magnesiumstearaat

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

### Buprenorfine Viatris 0,4 mg

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### Buprenorfine Viatris 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg en 8 mg

Bewaren beneden 30°C.

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

### Buprenorfine Viatris 0,4 mg

Al/Al blisters.

Blisterverpakkingen van 7 en 28 tabletten voor sublinguaal gebruik.

Eenheids-aflever blisterverpakkingen van 7 x 1 en 28 x 1 tabletten voor sublinguaal gebruik.

### Buprenorfine Viatris 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg en 8 mg

PVC/PVdC/PVC-Aluminium blisters.

Blisterverpakkingen van 7 en 28 tabletten voor sublinguaal gebruik.

Eenheids-aflever blisterverpakkingen van 7 x 1 en 28 x 1 tabletten voor sublinguaal gebruik.

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

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

Geen bijzondere vereisten.

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

Viatris Ltd  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Dublin, Ierland

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

Buprenorfine Viatris 0,4 mg, tabletten voor sublinguaal gebruik	RVG 133788
Buprenorfine Viatris 1 mg, tabletten voor sublinguaal gebruik	RVG 133790
Buprenorfine Viatris 2 mg, tabletten voor sublinguaal gebruik	RVG 133791
Buprenorfine Viatris 4 mg, tabletten voor sublinguaal gebruik	RVG 133792
Buprenorfine Viatris 6 mg, tabletten voor sublinguaal gebruik	RVG 133793
Buprenorfine Viatris 8 mg, tabletten voor sublinguaal gebruik	RVG 133794

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 januari 2026

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