

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Suboxone 2 mg/0,5 mg tabletten voor sublinguaal gebruik
Suboxone 8 mg/2 mg tabletten voor sublinguaal gebruik
Suboxone 16 mg/4 mg tabletten voor sublinguaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Suboxone 2 mg/0,5 mg tabletten voor sublinguaal gebruik
Elke tablet voor sublinguaal gebruik bevat 2 mg buprenorfine (als hydrochloride) en 0,5 mg naloxon (als hydrochloridedihydraat).
Hulpstoffen met bekend effect:
Elke tablet voor sublinguaal gebruik bevat 42 mg lactose (als monohydraat).
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Suboxone 8 mg/2 mg tabletten voor sublinguaal gebruik
Elke tablet voor sublinguaal gebruik bevat 8 mg buprenorfine (als hydrochloride) en 2 mg naloxon (als hydrochloridedihydraat).
Hulpstoffen met bekend effect:
Elke tablet voor sublinguaal gebruik bevat 168 mg lactose (als monohydraat).
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Suboxone 16 mg/4 mg tabletten voor sublinguaal gebruik
Elke tablet voor sublinguaal gebruik bevat 16 mg buprenorfine (als hydrochloride) en 4 mg naloxon (als hydrochloridedihydraat).
Hulpstoffen met bekend effect:
Elke tablet voor sublinguaal gebruik bevat 156,64 mg lactose (als monohydraat).
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet voor sublinguaal gebruik

Suboxone 2 mg/0,5 mg tabletten voor sublinguaal gebruik
Witte, zeshoekige, dubbelconvexe tabletten van 6,5 mm, gegraveerd met 'N2' aan één kant.

Suboxone 8 mg/2 mg tabletten voor sublinguaal gebruik
Witte, zeshoekige, dubbelconvexe tabletten van 11 mm, gegraveerd met 'N8' aan één kant.

Suboxone 16 mg/4 mg tabletten voor sublinguaal gebruik
Witte, ronde, dubbelconvexe tabletten van 10,5 mm, gegraveerd met 'N16' aan één kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Een substitutietherapie voor de behandeling van afhankelijkheid van opioïden in een kader van medische, sociale en psychologische behandeling. De naloxoncomponent heeft als doel verkeerd gebruik van het geneesmiddel via intraveneuze weg te ontmoedigen. Suboxone is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en adolescenten 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 met ervaring in het behandelen van afhankelijkheid van/verslaving aan opiaten.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan inductie

Voordat de behandeling wordt ingesteld, moet worden nagegaan van welk type opioïde men afhankelijk is (d.w.z. een lang- of kortwerkend opioïde), hoeveel tijd er verstreken is sinds het laatste opioïdengebruik en wat de mate van afhankelijkheid ervan is. Om het uitlokken van ontwenning te vermijden, moet inductie met buprenorfine/naloxon of alleen buprenorfine plaatsvinden wanneer er objectieve en duidelijke tekenen van ontwenning zichtbaar zijn (wat bijvoorbeeld blijkt uit een score die wijst op lichte tot matige ontwenningsverschijnselen op de gevalideerde *Clinical Opioid Withdrawal Scale* (COWS)).

- Voor patiënten die afhankelijk zijn van heroïne of kortwerkende opioïden moet de eerste dosis buprenorfine/naloxon worden gebruikt wanneer er tekenen van ontwenning verschijnen, maar minstens 6 uur na het laatste opioïdengebruik.
- Voor patiënten die methadon gebruiken, moet de dosis methadon tot maximaal 30 mg/dag worden verlaagd voordat de behandeling met buprenorfine/naloxon wordt ingesteld. Bij aanvang van de behandeling met buprenorfine/naloxon moet rekening worden gehouden met de lange halfwaardetijd van methadon. De eerste dosis buprenorfine/naloxon mag alleen worden ingenomen wanneer er tekenen van ontwenning verschijnen, maar ten minste 24 uur nadat de patiënt voor het laatst methadon heeft gebruikt. Bij patiënten die afhankelijk zijn van methadon kan buprenorfine symptomen van ontwenning uitlokken.

Dosering

Instellen van de behandeling (inductie)

De aanbevolen startdosis voor volwassenen en adolescenten ouder dan 15 jaar is twee tabletten Suboxone 2 mg/0,5 mg. Dit kan worden bereikt met twee tabletten Suboxone 2 mg/0,5 mg als enkelvoudige dosis die tot tweemaal op dag 1 kan worden herhaald om ongewenste ontwenningsverschijnselen zoveel mogelijk te beperken en de patiënt in behandeling te houden.

Tijdens het instellen van de behandeling wordt dagelijks toezicht op de toediening aanbevolen om ervoor te zorgen dat de dosis juist geplaatst wordt onder de tong en om de respons van de patiënt op de behandeling te controleren, als leidraad voor de effectieve dosistitratie op basis van het klinische effect.

Stabilisatie van de dosering en onderhoudsbehandeling

Na 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 dagelijkse toediening

Nadat voldoende stabilisatie is bereikt, kan de toedieningsfrequentie van Suboxone worden verlaagd naar toediening om de andere dag van tweemaal de individueel getitreerde dagelijkse dosis. Een patiënt die bijvoorbeeld is gestabiliseerd op een dagelijkse dosis van 8 mg/2 mg kan om de andere dag 16 mg/4 mg krijgen, waarbij op de tussenliggende dagen geen dosis wordt gegeven. Nadat voldoende stabilisatie is bereikt, kan bij sommige patiënten de toedieningsfrequentie van Suboxone worden verlaagd 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 niet hoger zijn dan 24 mg. Voor patiënten die een getitreerde dagelijkse dosis > 8 mg/dag nodig hebben, is dit regime mogelijk niet geschikt.

Afbouwen van de medicatie

Nadat voldoende stabilisatie is bereikt, kan de dosis geleidelijk worden verlaagd naar een lagere onderhoudsdosis, als de patiënt hiermee akkoord gaat. 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 een geleidelijke verlaging van de dosis mogelijk. Voor patiënten die een lagere dosis buprenorfine nodig hebben, kan de buprenorfine 0,4 mg tablet voor sublinguaal gebruik worden gebruikt. Nadat de medicatie is afgebouwd, moeten de patiënten worden gecontroleerd vanwege de kans op recidief.

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 Suboxone tabletten voor sublinguaal gebruik en Suboxone 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 Suboxone film ten opzichte van Suboxone 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 ontwenningsverschijnselen of andere indicaties van onderdosering. Klinisch onderzoek heeft aangetoond dat de farmacokinetiek van de Suboxone film niet stelselmatig vergelijkbaar is met die van de overeenkomstige dosissterkte van Suboxone tabletten voor sublinguaal gebruik of met de farmacokinetiek van de combinaties hiervan (zie rubriek 5.2). Wanneer er wordt gewisseld tussen Suboxone films en Suboxone 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 patiënten ouder dan 65 jaar zijn niet vastgesteld. Er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Leverfunctiestoornis

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

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis is een aanpassing van de dosis buprenorfine/naloxon niet nodig. Voorzichtigheid is geboden bij toediening aan patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische 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. Patiënten mogen niet slikken, eten of drinken totdat de tablet volledig is opgelost.

De dosis kan bestaan uit meerdere Suboxone tabletten met een verschillende sterkte die allemaal tegelijk kunnen worden gebruikt of in twee delen worden verdeeld, waarbij het tweede deel moet worden toegediend meteen nadat het eerste deel is opgelost.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen);
- ernstige ademhalingsinsufficiëntie;
- ernstige leverfunctiestoornis;
- acuut alcoholisme of delirium tremens;
- gelijktijdige toediening van opioïdantagonisten (naltrexon, nalmefeen) voor de behandeling van afhankelijkheid van alcohol of opioïden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Verkeerd gebruik, misbruik en oneigenlijk gebruik

Buprenorfine kan net als andere legale of illegale opioïden verkeerd worden gebruikt of worden misbruikt. Een aantal risico's van verkeerd gebruik en misbruik zijn overdosering, verspreiding van via bloed overdraagbare virale of gelokaliseerde en systemische infecties, ademhalingsdepressie en leverletsel. Wanneer buprenorfine verkeerd wordt gebruikt door andere personen dan de patiënt voor wie het geneesmiddel is bedoeld, bestaat er een bijkomend risico dat die personen verslaafd worden aan buprenorfine als primaire drug. Dit kan gebeuren wanneer het geneesmiddel door de patiënt zelf voor illegaal gebruik wordt verdeeld of wanneer het geneesmiddel niet beschermd wordt tegen diefstal.

Een suboptimale behandeling met buprenorfine/naloxon kan de patiënt aanzetten tot verkeerd gebruik, met overdosering of stopzetting van de behandeling door de patiënt als gevolg. Een patiënt die een te lage dosis buprenorfine/naloxon krijgt, kan als reactie op ontwenningsverschijnselen die niet onder controle zijn, zelf opioïden, alcohol of andere sedatieve hypnotica, zoals benzodiazepinen, blijven gebruiken.

Om het risico op verkeerd gebruik, misbruik en oneigenlijk gebruik zoveel mogelijk te beperken, moeten passende voorzorgsmaatregelen worden genomen 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 is afgestemd op de behoeften van de patiënt.

De combinatie van buprenorfine en naloxon in Suboxone is bedoeld om verkeerd gebruik en misbruik van buprenorfine te ontmoedigen. De kans op verkeerd gebruik van Suboxone via intraveneuze of intranasale weg is naar verwachting kleiner dan met buprenorfine alleen, omdat de naloxon in dit geneesmiddel ontwenningsverschijnselen kan opwekken bij personen die afhankelijk zijn van heroïne, methadon of andere opioïdantagonisten.

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

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

Ademhalingsdepressie

Er zijn een aantal gevallen van overlijden gemeld als gevolg van ademhalingsdepressie, in het bijzonder wanneer buprenorfine in combinatie met

benzodiazepinen werd gebruikt (zie rubriek 4.5) of wanneer buprenorfine niet volgens de voorschriftinformatie werd gebruikt. Er zijn ook overlijdens gemeld bij gelijktijdige toediening van buprenorfine met andere ademhalingsonderdrukkende middelen, zoals alcohol of andere opioïden. Als buprenorfine wordt toegediend aan personen die niet afhankelijk zijn van opioïden en die de effecten van opioïden niet 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 kyfosciole (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. Patiënten moeten gewaarschuwd worden de blisterverpakking veilig op te bergen, nooit van tevoren te openen, buiten het bereik van kinderen en andere huisgenoten te houden en dit geneesmiddel niet te gebruiken in aanwezigheid van kinderen. Bij onopzettelijke of vermoedelijke inname moet onmiddellijk contact worden opgenomen met de spoedeisende hulpdienst.

Onderdrukking van het centraal zenuwstelsel

Buprenorfine/naloxon kan sufheid veroorzaken, vooral wanneer het wordt ingenomen in combinatie met alcohol of geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel (CZS) onderdrukken (zoals benzodiazepinen, tranquillizers, sedativa of hypnotica; zie rubriek 4.5 en 4.7).

Risico van gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik van buprenorfine/naloxon met sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's mag gelijktijdig gebruik met deze sedativa alleen worden voorgeschreven aan patiënten die geen andere behandelingsopties hebben. Als wordt besloten om buprenorfine/naloxon gelijktijdig met sedativa voor te schrijven, moet de laagste effectieve dosis sedativa worden gebruikt en moet de behandelingsduur zo kort mogelijk zijn. Patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit verband wordt sterk aanbevolen patiënten en hun zorgverleners te informeren dat zij op deze symptomen moeten letten (zie rubriek 4.5).

Serotoninesyndroom

Gelijktijdige toediening van Suboxone 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 van de μ (mu)-opiaatreceptor en chronische toediening veroorzaakt afhankelijkheid van het opioïdetype. Onderzoek bij dieren en klinische ervaring hebben aangetoond dat buprenorfine afhankelijkheid kan veroorzaken, maar in mindere mate dan bij een volledige agonist, zoals morfine.

Plotselinge stopzetting van de behandeling wordt niet aanbevolen aangezien dit kan leiden tot een abstinentiesyndroom dat met vertraging kan optreden.

Hepatitis en hepatische voorvallen

Gevalen van acuut leverletsel zijn gemeld bij patiënten die verslaafd waren aan opioïden, zowel in klinische onderzoeken als in postmarketingmeldingen van bijwerkingen. Het spectrum van afwijkingen varieert van voorbijgaande asymptomatische stijgingen van levertransaminasen tot gevalsbeschrijvingen 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, anorexie, gelijktijdig gebruik van een ander, mogelijk hepatotoxisch geneesmiddel) en voortgezet intraveneus druggebruik hierbij een oorzakelijke of bevorderende rol spelen. Voordat buprenorfine/naloxon wordt voorgeschreven en tijdens de behandeling moet rekening worden gehouden met deze onderliggende factoren. Bij een vermoeden van een hepatisch voorval is verder biologisch en etiologisch onderzoek vereist. Afhankelijk van de bevindingen kan het gebruik van het geneesmiddel voorzichtig worden gestaakt om ontweningsverschijnselen te voorkomen en te vermijden dat wordt teruggegrepen naar illegaal druggebruik. Als de behandeling wordt voortgezet, moet de leverfunctie zorgvuldig worden gecontroleerd.

Opwekken van het abstinentiesyndroom bij opioïdengebruik

Wanneer een behandeling met buprenorfine/naloxon wordt ingesteld, moet de arts zich bewust zijn van het partiële agonistprofiel van buprenorfine en dat dit de ontwenning kan versnellen bij patiënten die afhankelijk zijn van opioïden, vooral wanneer het minder dan 6 uur na het laatste gebruik van heroïne of een ander kortwerkend opioïde of minder dan 24 uur na de laatste dosis methadon wordt toegediend. Patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd gedurende de periode waarin wordt overgeschakeld van buprenorfine of methadon naar buprenorfine/naloxon, aangezien er meldingen zijn geweest van ontweningsverschijnselen. Om het opwekken van ontweningsverschijnselen te vermijden, moet de inductie met buprenorfine/naloxon plaatsvinden wanneer er objectieve tekenen van ontwenning zichtbaar zijn (zie rubriek 4.2).

De ontweningsverschijnselen kunnen ook verband houden met een suboptimale dosering.

Leverfunctiestoornis

De effecten van een leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van buprenorfine en naloxon zijn onderzocht in een postmarketingonderzoek. Zowel buprenorfine als naloxon worden in hoge mate gemetaboliseerd in de lever en de plasmaspiegels van zowel buprenorfine als naloxon bleken hoger te zijn bij patiënten met een matig ernstige of ernstige leverfunctiestoornis in vergelijking met gezonde proefpersonen. Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van een versnelde ontwenning, toxiciteit of overdosering van opioïden veroorzaakt door verhoogde buprenorfine- en/of naloxonspiegels.

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.

Nierfunctiestoornis

De eliminatie via de nieren kan langer duren omdat 30% van de toegediende dosis via de nieren wordt uitgescheiden. Bij patiënten met een nierfunctiestoornis hopen de metabolieten van buprenorfine zich op. Voorzichtigheid is geboden bij toediening aan patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.2 en 5.2).

CYP3A4-remmers

Geneesmiddelen die het enzym CYP3A4 remmen, kunnen tot een verhoogde buprenorfineconcentratie leiden. Het kan nodig zijn de dosis buprenorfine/naloxon te verlagen. Bij patiënten die al met CYP3A4-remmers worden behandeld, moet de dosis buprenorfine/naloxon voorzichtig worden getitreerd, aangezien een lagere dosis bij deze patiënten kan volstaan (zie rubriek 4.5).

Klasse-effecten

Opioiden kunnen orthostatische hypotensie veroorzaken bij ambulante patiënten.

Door opioiden kan de druk van het hersenvocht toenemen, wat tot insulten kan leiden. Opioiden moeten daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met hoofd- of hersenletsel, in andere omstandigheden waarin de druk van het hersenvocht toegenomen kan zijn en bij patiënten met een voorgeschiedenis van insulten.

Opioiden moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met hypotensie, prostaathypertrofie of urethrastenose.

Door opioiden geïnduceerde miose, veranderingen in het bewustzijn en veranderingen in de perceptie van pijn als ziektesymptoom kunnen de evaluatie van een patiënt verstoren of de diagnose of het klinische verloop van een gelijktijdige aandoening verhullen.

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

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

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

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

Hulpstoffen

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

Dit geneesmiddel 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).

Suboxone moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij gelijktijdige toediening met:

- sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik van opioïden met sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden vanwege een additief, onderdrukkend effect op het CZS. De dosis en de duur van gelijktijdig gebruik met sedativa moeten worden beperkt (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 hun arts is aangegeven (zie rubriek 4.4);

- andere geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken, andere derivaten van opioïden (bijv. methadon, analgetica en antitussiva), bepaalde antidepressiva, sedatieve H₁-receptorantagonisten, barbituraten, andere anxiolytica dan benzodiazepinen, antipsychotica, clonidine en verwante stoffen: deze combinaties verhogen de onderdrukking van het centraal zenuwstelsel. De verminderde mate van alertheid kan gevaarlijk zijn bij het besturen van voertuigen en het gebruik van machines;

- daarnaast kan het moeilijk zijn een toereikende pijnstilling te bereiken wanneer een volledige opioïdagonist wordt toegediend aan patiënten die buprenorfine/naloxon krijgen. Daardoor bestaat de kans op overdosering bij toediening van een volledige agonist, vooral wanneer wordt getracht de partiele agonistische effecten van buprenorfine tegen te gaan of wanneer de plasmaconcentratie van buprenorfine daalt;

- 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);

- naltrexon en nalmeffeon zijn opioïdantagonisten die de farmacologische effecten van buprenorfine kunnen blokkeren. Gelijktijdige toediening tijdens de behandeling met buprenorfine/naloxon is gecontra-indiceerd vanwege de mogelijk gevaarlijke interactie die kan leiden tot het plotseling ontstaan van langdurige en hevige ontwenningsverschijnselen van opioïden (zie rubriek 4.3);

- CYP3A4-remmers: een onderzoek naar interacties tussen buprenorfine en ketoconazol (een sterke remmer van CYP3A4) toonde een verhoogde C_{max} en AUC (oppervlakte onder de curve) van buprenorfine (respectievelijk ongeveer 50% en 70%) en, in mindere mate, van norbuprenorfine. Patiënten die Suboxone krijgen in combinatie met sterke CYP3A4-remmers (bijv. proteaseremmers zoals ritonavir, nelfinavir of indinavir of antimycotica van het azol-type zoals ketoconazol of itraconazol en macrolide-antibiotica) moeten zorgvuldig worden gecontroleerd, en een dosisverlaging kan noodzakelijk zijn;

- CYP3A4-inductoren: gelijktijdig gebruik van CYP3A4-inductoren met buprenorfine kan de plasmaconcentratie van buprenorfine verlagen, waardoor de behandeling van de opioïdafhankelijkheid met buprenorfine mogelijk suboptimaal is. Het wordt aanbevolen patiënten die buprenorfine/naloxon krijgen zorgvuldig te controleren bij gelijktijdig gebruik van inductoren (bijv. fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne, rifampicine). Het kan nodig zijn de dosis buprenorfine of de CYP3A4-inductor dienovereenkomstig aan te passen;

- gelijktijdig gebruik **van monoamineoxidaseremmers (MAOI)** kan de effecten van opioïden versterken, op basis van ervaring met morfine.

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 mogelijke risico voor de mens is niet bekend.

Tegen het einde van de zwangerschap kan buprenorfine ademhalingsdepressie veroorzaken bij de pasgeborene, ook na een korte periode van toediening. Langdurige toediening van buprenorfine gedurende de laatste drie maanden van de zwangerschap kan een abstinentiesyndroom veroorzaken bij de pasgeborene (bijv. hypertonie, neonatale tremor, 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 abstinentiesyndroom bij de pasgeborene te voorkomen.

Daarnaast dient het gebruik van buprenorfine/naloxon tijdens de zwangerschap te worden beoordeeld door de arts. Buprenorfine/naloxon mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de mogelijke voordelen opwegen tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

Buprenorfine/naloxon heeft geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen wanneer het wordt toegediend aan patiënten die afhankelijk zijn van opioïden. Dit geneesmiddel kan sufheid, duizeligheid en verstoord denken veroorzaken, vooral bij inductie van de behandeling en aanpassing van de dosis. Bij gelijktijdig gebruik met alcohol of geneesmiddelen die het CZS onderdrukken, is het effect waarschijnlijk nog sterker (zie rubriek 4.4. en 4.5).

Patiënten moeten worden gewaarschuwd geen voertuigen te besturen of gevaarlijke machines te bedienen aangezien buprenorfine/naloxon een negatieve invloed kan hebben op hun vermogen om dergelijke handelingen uit te voeren.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die het vaakst gemeld zijn tijdens de klinische hoofdonderzoeken en die gerelateerd waren aan de behandeling waren constipatie en symptomen die vaak gepaard gaan met ontwenning (d.w.z. insomnia, hoofdpijn, nausea, hyperhidrose en pijn). Een aantal meldingen van insulsten, braken, diarree en verhoogde leverfunctietests werd als ernstig beschouwd.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In tabel 1 wordt een samenvatting weergegeven van de bijwerkingen die gemeld zijn in het kader van de klinische hoofdonderzoeken waarin 342 van de 472 patiënten (72,5%) een bijwerking rapporteerden, en van de bijwerkingen die gemeld zijn in het kader van postmarketingbewaking.

De frequentie van de hieronder vermelde, mogelijke bijwerkingen is bepaald op basis van de volgende classificatie: 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: Behandelingssgerelateerde bijwerkingen die in klinische onderzoeken en in het kader van postmarketingbewaking in verband met buprenorfine/naloxon zijn gemeld

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>		Griep Infectie Faryngitis Rhinitis	Urineweginfectie Vaginale infectie	
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>			Anemie Leukocytose Leukopenie Lymfadenopathie Trombocytopenie	
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>			Overgevoeligheid	Anafylactische shock
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>			Verminderde eetlust Hyperglykemie Hyperlipidemie Hypoglykemie	
<i>Psychische stoornissen</i>	Insomnia	Angst Depressie Verminderd libido Zenuwachtigheid Abnormaal denken	Abnormale dromen Agitatie Apathie Depersonalisatie Geneesmiddelafhankelijkheid Euforische stemming Vijandigheid	Hallucinaties
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Hoofdpijn	Migraine Duizeligheid Hypertonie Paresthesie Somnolentie	Amnesie Hyperkinesie Insult Sprakestoornis Tremor	Hepatische encefalopathie Syncope
<i>Oogaandoeningen</i>		Amblyopie Traanaandoening	Conjunctivitis Miose	

<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>				Vertigo
<i>Hartaandoeningen</i>			Angina pectoris Bradycardie Myocardinfarct Hartkloppingen Tachycardie	
<i>Bloedvataandoeningen</i>		Hypertensie Vasodilatatie	Hypotensie	Orthostatische hypotensie
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>		Hoesten	Astma Dyspneu Geeuwen	Bronchospasme Ademhalingsdepressie
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	Constipatie Nausea	Abdominale pijn Diarree Dyspepsie Flatulentie Braken	Mondulceratie Tongverkleuring	
<i>Lever- en galaandoeningen</i>				Hepatitis Hepatitis acuut Geelzucht Levernecrose Hepatorenaal syndroom
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Hyperhidrose	Pruritus Rash Urticaria	Acne Alopecia Exfoliatieve dermatitis Droge huid Huidgezwel	Angio-oedeem
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>		Rugpijn Artralgie Spierspasmen Myalgie	Artritis	
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>		Urineafwijking	Albuminurie Dysurie Hematurie Nefrolithiase Urineretentie	
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>		Erectiele disfunctie	Amenorroe Ejaculatiestoornis Menorragie Metrorragie	
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Abstinentiesyndroom	Asthenie Pijn op de borst Koude rillingen Pyrexie Malaise Pijn Oedeem perifeer	Hypothermie	Abstinentiesyndroom, neonataal
<i>Onderzoeken</i>		Leverfunctietests abnormaal Gewicht verlaagd	Bloedcreatinine verhoogd	Transaminasen verhoogd
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i>		Letsel	Hitteberoerte	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bij verkeerd gebruik van dit geneesmiddel via intraveneuze weg worden bepaalde bijwerkingen eerder toegeschreven aan het verkeerde gebruik dan aan het geneesmiddel, met name lokale, soms septische reacties (abces, cellulitis). Er is ook melding gemaakt van mogelijk ernstige, acute hepatitis en andere infecties zoals pneumonie en endocarditis (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten met een duidelijke geneesmiddelf afhankelijkheid kan een eerste toediening van buprenorfine leiden tot een abstinentiesyndroom dat te vergelijken is met dat van naloxon (zie rubriek 4.2 en 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 nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

Ademhalingsdepressie als gevolg van een onderdrukking van het centraal zenuwstelsel is het belangrijkste symptoom waarvoor een interventie vereist is in geval van overdosering omdat dit tot een ademhalingsstilstand en de dood kan leiden. Mogelijke tekenen van overdosering zijn ook somnolentie, amblyopie, miose, hypotensie, nausea, braken en/of spraakstoornissen.

Behandeling

Er moeten algemene ondersteunende maatregelen worden ingesteld, waaronder zorgvuldige controle van de respiratoire en cardiale status van de patiënt. Een symptomatische behandeling van ademhalingsdepressie en standaard intensivere maatregelen moeten worden ingesteld. Er moet worden gezorgd voor een doorgankelijke luchtweg en geassisteerde of gecontroleerde beatmung. 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 opioïdantagonist (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 volledig agonistische opioïden.

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 om de effecten van een overdosering om te keren. Naloxon kan sneller worden geklaard dan buprenorfine, waardoor de symptomen van een buprenorfineoverdosering die eerder onder controle waren, kunnen terugkeren en een continue infusie nodig kan zijn. Als infusie niet mogelijk is, kan herhaalde toediening van naloxon vereist zijn. De snelheid van de continue intraveneuze infusie moet worden aangepast aan de respons van de patiënt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige geneesmiddelen werkzaam op het zenuwstelsel, geneesmiddelen gebruikt voor verslavingsstoornissen, ATC-code: N07BC51.

Werkingsmechanisme

Buprenorfine is een partiële opiaatagonist/-antagonist die zich bindt aan de μ - en κ (kappa)-opiatreceptoren in de hersenen. De werking ervan bij onderhoudsbehandeling met opioïden wordt toegeschreven aan de langzaam omkeerbare eigenschappen via de μ -opiatreceptoren die de behoefte van verslaafde patiënten aan verdovende middelen gedurende een langere periode kunnen verminderen.

De plafondeffecten van opioïdagonisten zijn waargenomen tijdens klinisch, farmacologisch onderzoek met opioïdafhankelijke personen.

Naloxon is een antagonist van de μ -opiatreceptoren. Bij orale of sublinguale toediening van de gebruikelijke doses aan patiënten die ontwenningsverschijnselen van opioïden ervaren, vertoont naloxon weinig of geen farmacologisch effect vanwege het bijna volledige first-pass-metabolisme. Bij intraveneuze toediening aan opioïdafhankelijke personen daarentegen, zorgt de aanwezigheid van naloxon in Suboxone voor duidelijke opioïdantagonistische effecten en opioïdontwenning, waardoor misbruik via intraveneuze weg wordt ontmoedigd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van buprenorfine/naloxon zijn voornamelijk afkomstig van een één jaar durend klinisch onderzoek, bestaande uit een 4 weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde vergelijking van buprenorfine/naloxon, buprenorfine en placebo, gevolgd door een 48 weken durend veiligheidsonderzoek ter beoordeling van buprenorfine/naloxon. In dit onderzoek werden 326 heroïneverslaafde proefpersonen willekeurig toegewezen aan hetzij 16 mg buprenorfine/naloxon per dag, hetzij 16 mg buprenorfine per dag of placebo. De proefpersonen die naar een van de twee werkzame behandelingen waren gerandomiseerd, begonnen met een dosering van 8 mg buprenorfine op dag 1, gevolgd door 16 mg (tweemaal 8 mg) buprenorfine op dag 2. Op dag 3 werden de proefpersonen die gerandomiseerd waren naar 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 de werkzaamheid. Voor de weekends werden doseringen voor thuisgebruik verstrekt. De primaire vergelijking van het onderzoek had betrekking op het beoordelen van de werkzaamheid van buprenorfine enerzijds en buprenorfine/naloxon anderzijds ten opzichte van placebo. Het percentage driemaal per week verzamelde urinemonsters dat negatief was voor andere opioïden dan die waren toegediend 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, *double dummy* onderzoek met parallelle groepen waarin een buprenorfine-ethanoloplossing werd vergeleken met een controlegroep die een werkzame volledige agonist toegediend kreeg, werden 162 proefpersonen gerandomiseerd naar de sublinguale ethanoloplossing van buprenorfine in een dosis van 8 mg/dag (een dosis die ongeveer vergelijkbaar is met een dosis buprenorfine/naloxon van 12 mg/dag) of twee relatief lage doses van de werkzame controlebehandeling, waarvan één laag genoeg was om te fungeren als een alternatief voor placebo, gedurende een inductiefase van 3 tot 10 dagen, een onderhoudsfase van 16 weken en een detoxificatiefase van 7 weken. Buprenorfine werd getitreerd naar een onderhoudsdosis tegen dag 3. De doses van de werkzame controlebehandeling werden geleidelijker getitreerd. Op basis van het behoud van de behandeling en het percentage driemaal per week afgenomen urinemonsters dat negatief bleek voor andere opioïden dan die toegediend in het onderzoek, was buprenorfine effectiever dan de lage dosis van het controlemiddel om heroïneverslaafden in behandeling te houden en hun opioïdengebruik tijdens de behandeling te verminderen. De werkzaamheid van 8 mg buprenorfine per dag was vergelijkbaar met die van de matig werkzame controledosis, maar gelijkwaardigheid werd niet aangetoond.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Buprenorfine

Absorptie

Na orale toediening ondergaat buprenorfine een first-pass-metabolisme met N-dealkylering en glucuroconjugatie in de dunne darm en in de lever. Dit geneesmiddel is daarom niet geschikt voor gebruik via de orale toedieningsweg.

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

Tabel 2. Gemiddelde farmacokinetische parameters van buprenorfine

Farmacokinetische parameter	Suboxone 4 mg	Suboxone 8 mg	Suboxone 16 mg
$C_{\max}$ ng/ml	1,84 (39)	3,0 (51)	5,95 (38)
AUC _{0-48 uur} 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

Dosering	Farmacokinetische parameter	Verhoging van buprenorfine				Verhoging van naloxon		
		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	Farmacokinetische parameter	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/3 mg	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 (distributiehalfwaardetijd 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 N-dealkylering door het microsomale enzym CYP3A4 in de lever. De uitgangsstof en de primaire gedealkyleerde metaboliet, 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 de gemiddelde halfwaardetijd uit het plasma bedraagt 32 uur.

Buprenorfine wordt uitgescheiden in de feces (~70%) door uitscheiding van de glucurogeconjugeerde metabolieten via de gal en het overige deel (~30%) wordt uitgescheiden in de urine.

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, voornamelijk door glucuronideconjugatie, en wordt 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 oudere patiënten beschikbaar.

Nierfunctiestoornis

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 is geboden bij toediening aan patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

Leverfunctiestoornis

Het effect van een leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van buprenorfine en naloxon is onderzocht in een postmarketingonderzoek. In tabel 4 worden de resultaten samengevat van een klinisch onderzoek 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 Suboxone (verandering ten opzichte van gezonde proefpersonen)

Farmacokinetische parameter	Lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A) (n = 9)	Matig ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) (n = 8)	Ernstige leverfunctiestoornis (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 genomen nam de plasmablootstelling aan buprenorfine ongeveer met een factor 3 toe bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis, terwijl de plasmablootstelling aan naloxon toenam met een factor 14 bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De combinatie van buprenorfine en naloxon is onderzocht in dieronderzoek naar acute toxiciteit en toxiciteit bij herhaalde dosering (tot 90 dagen bij ratten). Er is 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 bacteriële mutatietest (ametest) en niet clastogeen in een *in vitro* cytogenetische test met menselijke lymfocyten of in een intraveneuze micronucleustest bij ratten.

Reproductieonderzoek met orale toediening van buprenorfine/naloxon (verhouding 1:1) wees uit dat embryofetaliteit bij ratten optrad in aanwezigheid van maternale toxiciteit bij alle doses. De laagste bestudeerde dosis vertegenwoordigde een blootstellingsfactor 1 voor buprenorfine en 5 voor naloxon bij toediening van 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. Orale toediening van hoge doses buprenorfine aan het moederdier tijdens de dracht en lactatie resulteerde echter in een moeilijke partus (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.

Toediening van buprenorfine/naloxon in voedsel bij ratten in doses van 500 ppm of meer leidde tot een verminderde vruchtbaarheid, wat bleek uit een lager aantal concepties bij vrouwelijke ratten. Een dosis van 100 ppm toegediend in voedsel (geschatte blootstellingsfactor ongeveer 2,4 voor buprenorfine in een humane dosis van 24 mg buprenorfine/naloxon gebaseerd op de AUC; de plasmaspiegels van naloxon lagen onder de detectielimiet bij ratten) had geen nadelig effect op de vruchtbaarheid van vrouwelijke dieren.

Een onderzoek naar de carcinogeniteit van buprenorfine/naloxon werd uitgevoerd bij ratten met doses van 7, 30 en 120 mg/kg/dag, met een geschatte blootstellingsfactor van 3 tot 75, op basis van de humane, dagelijkse sublinguale dosis van 16 mg, berekend op basis van mg/m². In alle doseringsgroepen werd een statistisch significante verhoging van de incidentie van goedaardige testiculaire interstitiële celadenomen (leydigceltumor) waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Mannitol
Maïszetmeel
Povidon K 30
Watervrij citroenzuur
Natriumcitraat
Magnesiumstearaat
Acesulfaamkalium
Natuurlijke citroen- en limoensmaak

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

7 tabletten in blisterverpakkingen van papier/aluminium/nylon/aluminium/PVC.

28 tabletten in blisterverpakkingen van papier/aluminium/nylon/aluminium/PVC.

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

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Ierland

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

Suboxone 2 mg/0,5 mg tabletten voor sublinguaal gebruik
EU/1/06/359/001
EU/1/06/359/002

Suboxone 8 mg/2 mg tabletten voor sublinguaal gebruik
EU/1/06/359/003
EU/1/06/359/004

Suboxone 16 mg/4 mg tabletten voor sublinguaal gebruik
EU/1/06/359/005
EU/1/06/359/006

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 september 2006
Datum van laatste hernieuwing: 16 september 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

08/2021

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu/>