

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Libroxar 2 mg/0.5 mg tabletten voor sublinguaal gebruik  
Libroxar 8 mg/2 mg tabletten voor sublinguaal gebruik

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Libroxar 2 mg/0.5 mg : Elke sublinguale tablet bevat 2 mg buprenorfine (als hydrochloride) en 0,5 mg naloxon (als hydrochloridedihydraat).

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

### Hulpstoffen met bekend effect:

Libroxar 2 mg/0.5 mg : Elke sublinguale tablet bevat 44 mg lactose (als monohydraat).

Libroxar 8 mg/2 mg : Elke sublinguale tablet bevat 175 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet voor sublinguaal gebruik

Libroxar 2 mg/0.5 mg: Gebroken wit to bruinachtige, zeshoekige, dubbelconvexe tabletten van 6 mmn met "N2" gegraveerd aan één kant.

Libroxar 8 mg/2 mg: Gebroken wit to bruinachtige, zeshoekige, dubbelconvexe tabletten van 10 mmn met "N8" gegraveerd aan één kant.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Een substitutietherapie voor de behandeling van een verslaving aan opioïden binnen een kader van medische, sociale en psychologische behandeling. De bedoeling van de naloxone component is het ontmoedigen van intraveneus misbruik. De behandeling is bedoeld voor gebruik bij volwassenen en jongeren ouder dan 15 jaar die hebben ingestemd met een behandeling van hun verslaving.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

#### *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 opioïde afhankelijkheid is. Om een plotselinge onthouding te vermijden, mag inductie met buprenorfine/naloxon of alleen buprenorfine worden toegepast wanneer objectieve en duidelijke tekenen van onthouding zichtbaar zijn (aangetoond bv. door een score die wijst op lichte tot matige ontwenningssymptomen op de gevalideerde Clinical Opioid Withdrawal Scale (COWS, klinische onthoudingsschaal)).

- Voor patiënten die afhankelijk zijn van heroïne of kortwerkende opioïden moet de eerste dosis buprenorfine/naloxon worden ingenomen zodra verschijnselen van onthouding zich voordoen, maar dit mag niet binnen 6 uur na het laatste opioïdegebruik plaatsvinden.
- Voor patiënten die methadon krijgen, moet de dosis methadon tot een maximum van 30 mg/dag worden verminderd voordat men start met een therapie van buprenorfine/naloxon-therapie. Men moet rekening houden met de lange halfwaardetijd van methadon wanneer wordt gestart met buprenorfine/naloxon. De eerste dosis buprenorfine/naloxon mag alleen worden ingenomen zodra verschijnselen van onthouding zich voordien, maar dit mag niet plaatsvinden binnen de 24 uur na het laatste methadongebruik door de patient. Buprenorfine kan de symptomen van onthouding versnellen bij patiënten die afhankelijk zijn van methadon.

## Dosering

### *Aanvangstherapie (inductie)*

De aanbevolen startdosis voor volwassenen en jongeren ouder dan 15 jaar is één tot twee tabletten Libroxar 2 mg/0,5 mg. Op dag 1 kunnen, afhankelijk van de behoefte van de patiënt, nog één tot twee extra tabletten Libroxar 2 mg/0,5 mg worden gegeven. Bij de start van de behandeling wordt een dagelijks toezicht van de inname aanbevolen, om de juiste sublinguale plaatsing van de dosis te garanderen en de respons van de patiënt op de behandeling te observeren, als leidraad voor de effectieve dosistitratie naargelang van het klinische effect.

### *Aanpassing van de dosis en onderhoudstherapie*

Na de inductie van de behandeling op dag 1 moet de patiënt gedurende de volgende paar dagen, door middel van het progressief aanpassen van de dosis, worden gestabiliseerd op een onderhoudsdosis in overeenstemming met het klinische effect van de individuele patiënt. De dosistitratie in stappen van 2-8 mg buprenorfine wordt geleid door de herbeoordeling van de klinische en psychologische status van de patiënt en mag niet hoger zijn dan maximaal één dagelijkse dosis van 24 mg buprenorfine.

### *Minder dan de dagelijkse dosering*

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

### *Staken van de medicatie*

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

## Speciale populaties

### *Ouderen*

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

### *Leverinsufficiëntie*

Baseline leverfunctietestene en een documentatie van de virale hepatitis status worden aanbevolen voor het starten van de behandeling. Patiënten die positief zijn voor virale hepatitis, gelijktijdig andere geneesmiddelen gebruiken (zie rubriek 4.5) en/of een bestaande leverdysfunctie hebben, lopen risico op een

versnelde leverbeschadiging. Regelmatige monitoring van de leverfunctie wordt aanbevolen (zie rubriek 4.4).

De beide werkzame stoffen van Libroxar, buprenorfine en naloxon, worden uitgebreid gemetaboliseerd in de lever en de plasmaspiegels bleken hoger voor zowel buprenorfine als naloxon bij patiënten met matig ernstige en ernstige leverinsufficiëntie. Patiënten moeten worden gemonitord op tekenen en symptomen van versnelde opioïde ontwenning, toxiciteit of overdosering veroorzaakt door verhoogde buprenorfine- en/of naloxonspiegels. Het is niet bekend of beide werkzame stoffen in dezelfde mate worden beïnvloed.

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

#### *Nierinsufficiëntie*

Bij mensen met nierinsufficiëntie is een wijziging van de dosis van buprenorfine/naloxon niet vereist. Bij het doseren bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) wordt uiterste voorzichtigheid aanbevolen (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. De patiënt mag niet slikken, drinken of eten voordat de tablet volledig is opgelost.

De dosis bestaat uit meerdere Libroxar tabletten van verschillende dosages, welke allen in één keer of in twee porties ingenomen mogen worden. De tweede portie moet onmiddellijk na het oplossen van de eerste portie worden ingenomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige ademhalingsinsufficiëntie.
- Ernstige leverinsufficiëntie.
- Acut alcoholisme of delirium tremens
- Gelijktijdige toediening van opioïde antagonist (naltrexon, nalmefeen) voor de behandeling van alcohol- of opioïdeafhankelijkheid

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

#### Verkeerd gebruik, misbruik en recreatief gebruik

Buprenorfine kan net als andere opioïden, legale of illegale, worden misbruikt of verkeerd gebruikt. Risico's van verkeerd gebruik en misbruik zijn onder meer overdosering, verspreiding van via bloed overdraagbare virale infecties 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 bijkomend risico op van nieuwe verslaafde patiënten die buprenorfine gebruiken als primair verdovend middel en dit kan optreden wanneer het geneesmiddel direct door de bedoelde patiënt voor clandestien gebruik wordt verdeeld of wanneer het geneesmiddel niet goed tegen diefstal wordt beveiligd.

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

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

Het combineren van buprenorfine en naloxon in Libroxar is bedoeld om misbruik en verkeerd gebruik van buprenorfine te ontmoedigen. Het intraveneus of intranasaal misbruiken van Libroxar is naar verwachting minder waarschijnlijk dan van alleen buprenorfine, omdat het naloxon in Libroxar een versnelde ontwenning kan veroorzaken in personen die afhankelijk zijn van van heroïne, methadon of andere opioïdeagonisten.

#### Ademhalingsdepressie

Een aantal sterfgevallen als gevolg van ademhalingsdepressie werd gemeld, in het bijzonder voor gevallen waarbij buprenorfine in combinatie met benzodiazepinen werd gebruikt (zie rubriek 4.5) of wanneer buprenorfine niet gebruikt werd volgens de voorschrijfinformatie. Ook zijn sterfgevallen gemeld die geassocieerd werden met een gelijktijdige toediening van buprenorfine en andere ademhalingonderdrukkende middelen, zoals alcohol of andere opioïden. Als buprenorphine wordt toegediend aan personen zonder opioïdeafhankelijkheid die de effecten van opioïden niet verdragen, kan mogelijk een fatale ademhalingsdepressie optreden.

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

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

#### CZS-depressie

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

#### Afhankelijkheid

Buprenorfine is een partiële agonist van 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 zoals bijvoorbeeld morfine.

Het plotseling staken van de behandeling wordt niet aanbevolen, omdat dit kan leiden tot een ontwenningssyndroom met een vertraagde aanvang.

#### 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 kunnen de aanwezigheid van reeds bestaande mitochondriale afwijkingen (genetische aandoeningen, leverenzymafwijkingen, een infectie met het hepatitis B- of hepatitis C-virus, alcoholmisbruik, anorexia, een gelijktijdig gebruik van andere potentieel hepatotoxische geneesmiddelen) of het blijven injecteren van drugs een oorzakelijke of bijdragende rol hebben. Met deze onderliggende factoren moet rekening worden gehouden voordat buprenorfine/naloxon wordt voorgeschreven en gedurende de behandeling. Wanneer een hepatisch voorval wordt vermoed, is een verdere

biologische en etiologische evaluatie vereist. Afhankelijk van de bevindingen kan het gebruik van het geneesmiddel voorzichtig worden gestaakt om onthoudingssymptomen en de terugkeer naar illegaal drugsgebruik te voorkomen. Als de behandeling wordt voortgezet, moet de leverfunctie zorgvuldig worden gemonitord.

#### Versnellen van het afkicksyndroom bij opioïdengebruik

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

De afkickverschijnselen kunnen ook verband houden met een suboptimale dosering.

#### Leverinsufficiëntie

Het effect van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van buprenorfine en naloxon werd geëvalueerd in een postmarketingstudie. Aangezien zowel buprenorfine als naloxon uitgebreid worden gemetaboliseerd, bleken de plasmaspiegels hoger voor zowel buprenorfine als naloxon bij patiënten met matig ernstige en ernstige leverinsufficiëntie na toediening van een enkele dosis. Patiënten moeten worden gemonitord op tekenen en symptomen van versnelde opioïdeontwenning, toxiciteit of overdosering veroorzaakt door verhoogde naloxon- en/of buprenorfinespiegels. Libroxar tabletten voor sublinguaal gebruik moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met matig ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3 en 5.2). Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is het gebruik van buprenorfine/naloxon gecontra-indiceerd.

#### Nierinsufficiëntie

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

#### Gebruik bij adolescenten (leeftijd 15-<18)

Vanwege het gebrek aan gegevens over gebruik bij adolescenten (leeftijd 15-<18) moeten de patiënten in deze leeftijdsgroep gedurende de behandeling extra zorgvuldig worden gemonitord.

#### CYP3A4-remmers

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

#### Serotoninesyndroom

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

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

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

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

#### Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

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

#### Algemene waarschuwingen die relevant zijn voor het toedienen van opioiden

Opioiden kunnen orthostatische hypotensie veroorzaken bij ambulante patiënten.

Door opioiden kan de druk van het hersenvocht toenemen, wat stuipen tot gevolg kan hebben. Opioiden dienen daarom met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een hoofdletsel, een intracraniale letsel, in andere omstandigheden waarbij de druk van het hersenvocht toegenomen kan zijn of patiënten met een voorgeschiedenis van stuipen.

Opioiden dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met hypotensie, prostaathypertrofie of ureterstenose.

Opioidegeïnduceerde miose, veranderingen in het bewustzijnsniveau en veranderingen in de perceptie van pijn als symptoom van een aandoening kunnen de evaluatie van een patiënt verstoren of de diagnose of het klinische verloop van een bijkomende aandoening verhullen.

Opioiden dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met myxoedeem, hypothyreoïdie of adrenocorticale insufficiëntie (bijvoorbeeld de ziekte van Addison).

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

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

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

Libroxar bevat lactose. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoening galactose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

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

Libroxar 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).

Libroxar moet met voorzichtigheid worden gebruikt wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met:

- benzodiazepinen: Deze combinatie kan dodelijk zijn ten gevolge van een ademhalingsdepressie van centrale oorsprong. Daarom moeten de doseringen worden beperkt en moet deze combinatie worden vermeden in de gevallen waar de kans op een verkeerd gebruik bestaat. De patiënten moeten gewaarschuwd worden dat het erg gevaarlijk is om zelf niet-voorgeschreven benzodiazepinen in te dienen wanneer dit product wordt gebruikt en dat zij enkel benzodiazepinen gelijktijdig met dit product mogen gebruiken wanneer dit door de arts is voorgeschreven (zie rubriek 4.4).
- het gelijktijdige gebruik van Libroxar met gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) kan leiden tot ademhalingsdepressie, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden (zie rubriek 4.4).
- overige onderdrukkende middelen van het CZS, andere afgeleiden van opioiden (bijv. methadon, analgetica en hoestmiddelen), bepaalde antidepressiva, sedatieve H1-receptorantagonisten, barbituraten, andere anxiolytica dan benzodiazepinen, neuroleptica, clonidine en verwante stoffen: Deze combinaties verhogen de CZS-depressie. De verminderde mate van alertheid kan ervoor zorgen dat het besturen van voertuigen en het gebruik van machines gevaarlijk worden.
- bovendien kan het moeilijk zijn een toereikende pijnstilling te realiseren wanneer een volledige opioïdeagonist wordt toegediend aan patiënten die buprenorfine/naloxon krijgen. Daardoor bestaat de

kans op het toedienen van een overdosis met een volledige agonist, met name bij pogingen om de partieel agonistische effecten van buprenorfine tegen te gaan of wanneer het plasmaniveau van buprenorfine afneemt.

- naltrexon en nalmefeen zijn opioïdeantagonisten die de farmacologische effecten van buprenorfine kunnen blokkeren. Het gelijktijdig toedienen tijdens een behandeling met buprenorfine/naloxon is gecontra-indiceerd vanwege de mogelijk gevaarlijke interactie die een versnelde en plotselinge aanval van langdurige en hevige opioïdeontwenningssverschijnselen kan veroorzaken (zie rubriek 4.3).
- 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 Libroxar krijgen, moeten zorgvuldig worden gemonitord en hebben mogelijk een dosisvermindering nodig indien het middel wordt gecombineerd met krachtige CYP3A4-remmers (bijvoorbeeld proteaseremmers zoals ritonavir, nelfinavir of indinavir of azole-antischimmelmiddelen zoals ketoconazol of itraconazol, macrolideantibiotica).
- CYP3A4-inducers: Gelijktijdig gebruik van CYP3A4-inducers en buprenorfine kan een verlaging van de plasmaconcentratie van buprenorfine tot gevolg hebben, waardoor mogelijk de behandeling van opioïdeafhankelijkheid met buprenorfine niet optimaal is. Het wordt aanbevolen om patiënten die buprenorfine/naloxon krijgen, nauwgezet te volgen als zij tevens inducers (bijvoorbeeld fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne, rifampicine) toegediend krijgen. Het kan nodig zijn de dosis van buprenorfine of de CYP3A4-inducer aan te passen.
- het gelijktijdige gebruik van monoamineoxidaseremmers (MAOI) kan de effecten van opioïden verergeren, op basis van ervaringen met morfine.
- serotonerge geneesmiddelen, zoals MAO-remmers, selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), serotonine-norepinefrine-heropnameremmers (SNRI's) of tricyclische antidepressiva, aangezien het risico op serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, wordt verhoogd (zie rubriek 4.4).

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

##### Zwangerschap

Er zijn ontoereikende gegevens over het gebruik van Libroxar bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Tegen het einde van de zwangerschap kan buprenorfine een ademhalingsdepressie veroorzaken bij de pasgeborene, zelfs na een korte periode van toediening. Een langdurige toediening van buprenorfine gedurende de laatste drie maanden van de zwangerschap kan een afkicksyndroom bij de pasgeborene veroorzaken (bijvoorbeeld hypertonie, neonatale tremoren, neonatale agitatie, myoclonus of convulsies). Dit syndroom doet zich doorgaans pas enkele uren tot enkele dagen na de geboorte voor.

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

Daarnaast dient het gebruik van buprenorfine/naloxon tijdens de zwangerschap te worden beoordeeld door de arts. Buprenorfine/naloxon mag alleen worden gebruikt tijdens de zwangerschap als de potentiële voordelen zwaarder wegen dan het potentiële risico voor de foetus.

##### Borstvoeding

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

##### Vruchtbaarheid

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

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

Buprenorfine/naloxon heeft kleine tot matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen wanneer het wordt toegediend aan patiënten die afhankelijk zijn van opioïden. Dit geneesmiddel kan slaperigheid, duizeligheid of verstoord denken veroorzaken, in het bijzonder tijdens de behandelingsinductie en dosisaanpassing. Indien het tegelijk met alcohol of CZS-onderdrukkende middelen wordt gebruikt, zal het waarschijnlijk een nog sterker effect hebben (zie rubrieken 4.4. en 4.5).

De patiënten moeten ervoor gewaarschuwd worden dat het gebruik van buprenorfine/naloxon het vermogen om een voertuig te besturen of gevaarlijke machines te bedienen kan aantasten.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

##### Een lijst in tabelvorm met de bijwerkingen

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

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

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

Systeem/orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>		Influenza Infectie Faryngitis Rinitis	Urineweginfectie Vaginale infectie	
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>			Anemie Leukocytose Leukopenie Lymfadenopathie Trombocytopenie	
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>			Hypersensitiviteit	Anafylactische shock
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>			Verminderde eetlust Hyperglykemie Hyperlipidemie Hypoglykemie	
<i>Psychische stoornissen</i>	Slapeloosheid	Angst Depressie Verminderd libido Nervositeit Abnormale gedachten	Abnormale dromen Agitatie Apathie Depersonalisatie Geneesmiddelen-afhankelijkheid Eufore stemming Vijandigheid	Hallucinaties
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Hoofdpijn	Migraine Duizeligheid Hypertonie	Amnesie Convulsie Hyperkinesie	Hepatische encefalopathie Syncope

		Paresthesie Slaperigheid	Spraakstoornissen Tremor	
<i>Oogaandoeningen</i>		Amblyopie Traanklieraandoening	Conjunctivitis Miose	
<i>Evenwichtsorganen ooraandoeningen</i>				Vertigo
<i>Hartaandoeningen</i>			Angina pectoris Bradycardie Myocardinfarct Palpitaties Tachycardie	
<i>Bloedvataandoeningen</i>		Hypertensie Vasodilatatie	Hypotensie	Orthostatische hypotensie
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</i>		Hoesten	Astma Dyspneu Geeuwen	Bronchospasme ademhalingsdepressie
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Constipatie Misselijkheid	Buikpijn Diarree Dyspepsie Winderigheid Braken	Zweren in de mond Verkleuring van de tong	Tandcariës
<i>Lever- en galaandoeningen</i>				Hepatitis Acute hepatitis Geelzucht Levernecrose Hepatorenaal syndroom
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Hyperhidrose	Pruritus Huiduitslag Urticaria	Acne Alopecia Exfoliatieve dermatitis Droge huid Huidmassa	Angio-oedeem
<i>Skeletspierstelselen 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>	Drugsonthoudingssyndroom	Asthenie Pijn op de borst Koude rillingen Pyrexie Malaise Pijn Perifeer oedeem	Hypothermie	Neonataal drugsonthoudingssyndroom (zie rubriek 4.6)
<i>Onderzoeken</i>		Abnormale	Bloedcreatinine	Verhoogde

		leverfunctietest Gewicht verminderd	verhoogd	transaminasen
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscompli caties</i>		Letsel	Hitteberoerte	

#### Beschrijving van andere geselecteerde bijwerkingen waargenomen post-marketing

In geval van intraveneus middelenmisbruik worden sommige bijwerkingen eerder toegeschreven aan misbruik van het middel dan in plaats van aan het geneesmiddel zelf. Deze omvatten lokale reacties, soms septisch (abces, cellulitis), en mogelijk ernstige, acute hepatitis en andere acute infecties zoals een longontsteking en endocarditis werden gemeld (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten met een duidelijke afhankelijkheid van drugs kan een initiële toediening van buprenorfine een ontwenningsyndroom veroorzaken dat te vergelijken is met dat van naloxon (zie rubrieken 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.

#### **België**

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## **4.9 Overdosering**

### Symptomen

Een ademhalingsdepressie als gevolg van CZS-depressie is het primaire symptoom waarvoor een interventie vereist is in het geval van overdosering omdat dit kan leiden tot een ademhalingsstilstand en de dood. Tot de verschijnselen van overdosering kunnen ook somnolentie, amblyopia, miose, hypotensie, misselijkheid, braken en/of spraakstoornissen behoren.

### Behandeling

Algemene ondersteunende maatregelen moeten worden ingesteld, inclusief een zorgvuldige monitoring van de respiratoire en cardiale status van de patiënt. Een symptomatische behandeling van de ademhalingsdepressie en standaard intensievezorgmaatregelen moeten worden geïmplementeerd.

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

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

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

Als naloxon wordt gebruikt, moet rekening worden gehouden met de lange werkingsduur van buprenorfine bij het bepalen van de duur van de behandeling en het medische toezicht dat nodig is voor het omkeren van de effecten van een overdosis. Naloxon kan sneller worden geklaard dan buprenorfinewaardoor eerder gecontroleerde symptomen van een buprenorfine-overdosering kunnen terugkeren. Hier kan een continue infusie nodig zijn. Als het niet mogelijk is om een infuus te plaatsen, dan kunnen herhaalde doseringen met naloxon vereist zijn. De initiële naloxon doses mogen maximaal 2 mg bedragen en elke 2-3 minuten worden

herhaald tot er een bevredigende respons wordt bereikt, maar mogen een startdosis van 10 mg niet overschrijden. Verdere intraveneuze infuus toediening dient te worden getitreerd op basis van de respons van de patiënt.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

#### Werkingsmechanisme

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

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

Naloxon is een antagonist op de  $\mu$ -opioïdereceptoren. Wanneer dit in de gebruikelijke doses oraal of sublinguaal wordt toegediend aan patiënten die een opioïdenonthouding ervaren, vertoont naloxon weinig of geen farmacologisch effect vanwege zijn bijna volledige first-pass-metabolisme. Wanneer het echter intraveneus wordt toegediend aan opioïdeafhankelijke personen, zorgt de aanwezigheid van naloxon in Libroxar voor duidelijke opioïdeantagonist-effecten en opioïdenonthouding, waarmee het het intraveneus misbruik zal ontmoedigen.

#### Klinische werkzaamheid

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

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

en het gedurende de behandeling verminderen van hun opioïdengebruik. De werkzaamheid van buprenorfine 8 mg per dag was vergelijkbaar met die van de matig actieve controledosis, maar gelijkwaardigheid werd niet aangetoond.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Buprenorfine

#### *Absorptie*

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

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

Farmacokinetische parameter	Buprenorfine 4 mg	Buprenorfine 8 mg	Buprenorfine 16 mg
$C_{\max}$ ng/ml	1.84 (39)	3.0 (51)	5.95 (38)
AUC <sub>0-48</sub> uur ng/ml	12.52 (35)	20.22 (43)	34.89 (33)

#### *Distributie*

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

#### *Biotransformatie en eliminatie*

Buprenorfine wordt gemetaboliseerd door 14-N-dealkylatie en glucuroconjugatie van de oudermolecule en de gedealkyleerde metaboliet. Klinische gegevens bevestigen dat CYP3A4 verantwoordelijk is voor de N-dealkylatie van buprenorfine. N-dealkylbuprenorfine is een  $\mu$ -opioïdeagonist met een zwakke intrinsieke activiteit.

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

Buprenorfine wordt uitgescheiden via de feces door middel van galexcretie van de glucurogeconjugeerde metabolieten (70 %) en via de urine (de rest).

### Naloxon

#### *Absorptie en distributie*

Na intraveneuze toediening wordt naloxon snel gedistribueerd (distributiehelfwaardetijd ~ 4 minuten). Na orale toediening is naloxon nauwelijks meetbaar in plasma; na sublinguale toediening van buprenorfine/naloxon zijn de plasmaconcentraties van naloxon laag en dalen ze snel.

#### *Biotransformatie*

Het geneesmiddel wordt gemetaboliseerd in de lever, vooral door glucuronideconjugatie, en uitgescheiden in de urine. Naloxon heeft een gemiddelde plasmahalfwaardetijd van 1-2 uur.

#### *Speciale populaties*

##### *Ouderen*

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over gebruik bij ouderen.

### Nierinsufficiëntie

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

### Leverinsufficiëntie:

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

Tabel 3 vat de resultaten van een klinische studie samen waarin de blootstelling na toediening van een enkele dosis Libroxar 2/0,5 mg (buprenorfine/naloxon) tablet voor sublinguaal gebruik werd vastgesteld in gezonde proefpersonen en in proefpersonen met leverinsufficiëntie.

<b>Tabel 3. Effect van leverinsufficiëntie op de farmacokinetische parameters van buprenorfine en naloxon na toediening van LIBROXAR (wijziging ten opzichte van gezonde proefpersonen)</b>			
<b>PK Parameter</b>	<b>Lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh de Klasse A) (n=9)</b>	<b>Matig ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh de Klasse B) (n=8)</b>	<b>Ermstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh de Klasse C) (n=8)</b>
<b>Buprenorfine</b>			
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
<b>Naloxon</b>			
C <sub>max</sub>	Vergelijkbaar met controle	2,7-voudige toename	11,3-voudige toename
AUC <sub>laatste</sub>	0,2-voudige afname	3,2-voudige toename	14,0-voudige toename

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

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

Reproductieonderzoek via orale toediening van buprenorfine: naloxon (verhouding 1:1) wees uit dat embryoletaliteit bij ratten optrad in aanwezigheid van maternale toxiciteit bij alle doseringen. De laagste bestudeerde dosis vertegenwoordigde een blootstellingsveelvoud van 1 x voor buprenorfine en 5 x voor naloxon bij de maximale therapeutische dosis voor mensen berekend op basis van mg/m<sup>2</sup>. Er werd geen ontwikkelingstoxiciteit waargenomen bij konijnen met maternaal toxische doses. Bij zowel ratten als konijnen is verder geen teratogeniciteit waargenomen. Er is geen peri-postnataal onderzoek uitgevoerd met buprenorfine/naloxon. Een maternale orale toediening van buprenorphine tijdens de zwangerschap en lactatie, in hoge doses, resulteerde echter in een moeilijke bevalling (mogelijk als gevolg van het sedatieve effect van buprenorfine), een hoge neonatale mortaliteit en een lichte ontwikkelingsachterstand van een aantal neurologische functies (oprichtreflex en schrikrespons) bij pasgeboren ratten.

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

plasmaspiegels van naloxon lagen onder de detectielimiet bij ratten) vertoonde geen nadelig effect op de vruchtbaarheid van vrouwtjes.

Een onderzoek naar de carcinogeniciteit met buprenorfine/naloxon werd uitgevoerd bij ratten in doses van 7, 30 en 120 mg/kg/dag, met geschatte blootstellingsveelvouden van 3 tot 75 maal, op basis van de dagelijkse sublinguale dosis voor mensen van 16 mg, berekend op basis van mg/m<sup>2</sup>. Statistisch significante stijgingen van de incidentie van goedaardige testiculaire interstitiële (Leydig-) celadenomen werden in alle dosisgroepen waargenomen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactose monohydraat  
Mannitol  
Povidon  
Maïszetmeel  
Citroenzuur  
Natriumcitraat  
Ascorbinezuur  
Dinatrium edetaat  
Acesulfaamkalium (E950)  
Citroensmaak  
Magnesiumstearaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30° C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

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

Blisterverpakking van OPA/Al/PVC-Al dewelke 7, 14, 21, 28 en 30 sublinguale tabletten bevat in de verpakkingsdoos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

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

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

Laboratoires SMB N.V.

Herdersliedstraat 26-28  
1080 Brussel  
Tel. +32 2 411 48 28

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

Libroxar 2 mg/0,5 mg BE545280  
Libroxar 8 mg/2 mg BE545297

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 augustus 2019  
Datum van laatste verlenging: 18 augustus 2024

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

Goedkeuringsdatum van de samenvatting van de productkenmerken: 10/2025

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het FAGG : <https://www.fagg-afmps.be>.