

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SUBUTEX 0,4 mg tabletten voor sublinguaal gebruik.
SUBUTEX 2 mg tabletten voor sublinguaal gebruik.
SUBUTEX 8 mg tabletten voor sublinguaal gebruik.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Subutex 0,4 mg tabletten voor sublinguaal gebruik

Elke tablet bevat buprenorfine.hydrochloride gelijkwaardig aan 0,4 mg buprenorfine base.

Subutex 2 mg tabletten voor sublinguaal gebruik

Elke tablet bevat buprenorfine.hydrochloride gelijkwaardig aan 2 mg buprenorfine base.

Subutex 8 mg tabletten voor sublinguaal gebruik

Elke tablet bevat buprenorfine.hydrochloride gelijkwaardig aan 8 mg buprenorfine base.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke tablet bevat lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet voor sublinguaal gebruik.

Subutex 0,4 mg tabletten voor sublinguaal gebruik

Witte tot roomwitte tabletten, ovaal, plat met afgeschuinde rand en bedrukt met "04" aan één zijde.

Subutex 2 mg tabletten voor sublinguaal gebruik

Witte tot roomwitte tabletten, ovaal, plat met afgeschuinde rand en bedrukt met "B2" aan één zijde.

Subutex 8 mg tabletten voor sublinguaal gebruik

Witte tot roomwitte tabletten, ovaal, plat met afgeschuinde rand en bedrukt met "B8" aan één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van opioïdverslaving, binnen het kader van een holistische behandeling op medisch, sociaal en psychologisch vlak.

De behandeling is bestemd voor volwassenen en adolescenten van 15 jaar of ouder die erin toegestemd hebben behandeld te worden voor hun opiaatafhankelijkheid.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Het is raadzaam om de buprenorfinebehandeling voor te schrijven als onderdeel van een totaalaanpak voor opiaatafhankelijkheid. Het resultaat van de behandeling hangt af van de voorgeschreven dosis en de maatregelen die op medisch, psychologisch, sociaal en educatief niveau worden genomen voor het opvolgen van de patiënt.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voorafgaan aan de inductie

Voorafgaand aan het starten van de behandeling moet aandacht worden besteed aan het type opiaatafhankelijkheid (of deze opioïde lang- of kortwerkend is), hoeveel tijd verstreken is sinds het laatste opioïdegebruik en wat de mate van afhankelijkheid ervan is. Om plotselinge onthouding te vermijden, mag de inductie met buprenorfine worden toegepast wanneer objectieve en duidelijke tekenen van onthouding zichtbaar zijn (aangetoond bv. door een score die wijst op lichte tot matige ontwenningsverschijnselen 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 worden ingenomen zodra verschijnselen van onthouding zich openbaren, maar dit mag niet binnen 6 uur na het laatste opioïdegebruik plaatsvinden.

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

Dosering

Aanvangstherapie (inductie)

De aanbevolen startdosis bij volwassenen en jongeren ouder dan 15 jaar is 2 tot 4 mg, toegediend als een dagdosis. Om ongewenste ontwenningsverschijnselen en daaruit voortvloeiend opiaatgebruik te beperken, en de patiënt op zijn/haar behandelingsschema te houden, kan deze dosis tot 12 mg worden herhaald op dag één. Afhankelijk van de respons van de patiënt kan in sommige gevallen op dag 1 de dosis worden verhoogd, tot maximaal 24 mg buprenorfine.

Gedurende de start van de behandeling wordt een dagelijks toezicht op de inname aanbevolen om de juiste sublinguale plaatsing van de tablet 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 dosis en onderhoudstherapie

Na de inductie van de behandeling op dag 1 moet de patiënt snel gestabiliseerd worden op een adequate onderhoudsdosis die individueel wordt bepaald. Door buprenorfine te titreren, kan een dosis bereikt worden die de patiënten stabiliseert en hen in de behandeling houdt, onder geleide van herhaalde evaluatie van de klinische en psychologische status van de patiënt, zoals opiaatgebruik en hunkering, andere geassocieerde verslavingsstoornissen, angst en depressiesymptomen door consumpties of psychiatrische co-morbiditeiten.

Een dagelijkse onderhoudsdosis van 16 mg of meer is aanbevolen, maar niet hoger dan 24 mg buprenorfine.

Tijdens de onderhoudstherapie is het belangrijk om de dosis periodiek te re-evalueren (verhoging of verlaging) aan de hand van de klinische en psychologische status van de patiënt, zoals hierboven beschreven.

Buprenorfine maakt deel uit van een geïntegreerd behandelplan in overleg met de patiënt (gedeelde beslissing), waarbij zo nodig vrienden, familie en verwanten worden betrokken. De behandeling omvat een combinatie van medicatie, schadebeperking en psychosociale ondersteuning die individueel worden afgestemd zoals motiverende interventies, psycho-educatie, specifieke psychotherapieën, verbetering van levensomstandigheden, geneesmiddelen voor psychiatrische co-morbiditeiten, enz.

Deze op de patiënt gerichte aanpak moet remissie en herstel mogelijk maken (verdwijnen van problematisch middelengebruik) en streven naar de ontwikkeling van nieuwe levensgewoonten en gedragsstrategieën en het verminderen van kwetsbaarheden die bijdragen tot een betere functionele autonomie van de patiënten voor hun levensprojecten en levenskwaliteit, en terugval voorkomen.

De dagelijkse aflevering van buprenorfine wordt aanbevolen, vooral in het begin van de behandeling. Vervolgens, na stabilisering, kan aan de patiënt een voldoende hoeveelheid voor meerdere dagen behandeling gegeven worden. Het wordt echter aanbevolen om de hoeveelheid van het afgeleverde product te beperken tot maximaal 7 dagen.

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 voor het ontvangen van een dagelijkse dosis van 8 mg buprenorfine kan om de andere dag 16 mg buprenorfine ontvangen, 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.

Behandeldoelen, dosisreductie en stopzetting van de behandeling (afbouwen):

Voordat de behandeling met buprenorfine wordt gestart, moet er samen met de patiënt een behandelstrategie worden afgesproken, inclusief de behandelingsduur en de behandeldoelen.

Opiaatverslaving is een chronische stoornis, vaak gepaard met psychiatrische co-morbiditeiten (bv. dubbele stoornissen) en andere kwetsbaarheden die bijdragen tot het hoge risico op terugval. De behandeling moet zo lang als noodzakelijk worden volgehouden (een aantal maanden tot jaren) om het proces van remissie en herstel mogelijk te maken. De duur van de onderhoudstherapie moet individueel worden bepaald voordat er overwogen wordt om buprenorfine in overleg met de patiënt af te bouwen en stop te zetten. Tijdens de behandeling moet er regelmatig contact zijn tussen de arts en de patiënt om de noodzaak van voortzetting van de behandeling te beoordelen, stopzetting te overwegen en indien nodig de dosering aan te passen. Wanneer een patiënt geen behandeling meer met buprenorfine nodig heeft, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om ontweningsverschijnselen te voorkomen (zie rubriek 4.4). De afbouw moet zeer geleidelijk verlopen, ten minste gespreid over een aantal maanden, met periodieke re-evaluatie zoals eerder vermeld, om ervoor te zorgen dat de patiënt stabiel blijft en om terugval en/of overdracht van de verslaving te voorkomen.

Wanneer de klinische evaluatie en de wens van de patiënt stopzetting van de behandeling doen overwegen, moet dit voorzichtig worden ondernomen. De beslissing om de behandeling met buprenorfine stop te zetten na een onderhoudsperiode of korte stabilisatie moet deel uitmaken van een alomvattend behandelingsschema. Om ontweningsverschijnselen en mogelijke terugval in illegaal druggebruik te voorkomen kan de buprenorfinedosis in gunstige gevallen geleidelijk verlaagd worden tot de behandeling stopgezet kan worden. Na een bevredigende stabiliseringsperiode kan, mits toestemming van de patiënt, de dosis buprenorfine geleidelijk afgebouwd worden; in sommige gunstige gevallen kan de behandeling stopgezet worden. Doordat de tabletten voor sublinguaal gebruik beschikbaar zijn in een dosis van respectievelijk 0,4 mg, 2 mg en 8 mg, is het mogelijk de dosering af te bouwen. Na het stopzetten van de behandeling met buprenorfine moeten de patiënten gevolgd blijven worden vanwege het risico op recidief.

Speciale populaties

Ouderen

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

Leverinsufficiëntie

Het wordt aanbevolen voorafgaand aan het beginnen met de behandeling baseline leverfunctietests en documentatie van de virale hepatitisstatus uit te voeren.

Het effect van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van buprenorfine werd geëvalueerd in een onderzoek na het in de handel brengen. Buprenorfine wordt verregaand gemetaboliseerd in de lever, en de plasmaconcentratie bleek hoger te zijn voor buprenorfine bij patiënten met leverinsufficiëntie. De systemische blootstelling is lichtjes verhoogd bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie en een dosisaanpassing wordt niet noodzakelijk geacht. Na toediening van een eenmalige dosis van 2 mg was de totale systemische blootstelling significant verhoogd bij patiënten met matige (factor 1,6) en ernstige (factor 2,8) leverinsufficiëntie vergeleken met gezonde patiënten. De patiënten moeten gevolgd worden voor tekenen en symptomen van toxiciteit of overdosering veroorzaakt door te hoge buprenorfineconcentraties. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Subutex tabletten voor sublinguaal gebruik bij patiënten met matige leverinsufficiëntie. Een verlaging van de start- en onderhoudsdosis moet overwogen worden. Gezien de duidelijk hogere blootstelling bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en de kans op stapeling na herhaalde toediening, mag Subutex niet gebruikt worden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Patiënten die positief zijn voor virale hepatitis, gelijktijdig andere geneesmiddelen gebruiken (zie rubriek 4.5) en/of met een leverdisfunctie, lopen een hoger risico op versneld leverletsel.

Een controle van de leverfunctie en virale hepatitis zijn aanbevolen vóór het begin van de behandeling. Regelmatige opvolging van de leverfunctie is aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie

Over het algemeen hoeft de buprenorfinedosis niet te worden aangepast bij patiënten met nierfalen. Voorzichtigheid is geboden bij toediening aan patiënten met ernstig nierfalen (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van buprenorfine bij kinderen < 15 jaar werden niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wegens het gebrek aan gegevens bij adolescenten (leeftijd 15-17 jaar) moeten patiënten in deze leeftijdsgroep onder nauwlettender toezicht gehouden worden tijdens de behandeling.

Wijze van toediening

De toediening is sublinguaal: artsen moeten hun patiënten waarschuwen dat de sublinguale toediening de enige effectieve en veilige toedieningsweg is voor dit geneesmiddel. De tablet moet onder de tong gehouden worden totdat ze volkomen opgelost is, wat gewoonlijk 5 à 10 minuten duurt. Patiënten mogen geen voedsel of drank consumeren of doorslikken tot de tablet helemaal opgelost is.

Een dosis bestaat uit meerdere Subutex tabletten van verschillende sterktes, die allemaal tegelijk onder de tong gelegd kunnen worden of in twee gedeelde porties; de tweede portie moet direct onder de tong gelegd worden nadat de eerste portie opgelost is. Voor specifieke doseringsinstructies tijdens de inductie, stabilisatie en onderhoudstherapie verwijzen we naar de rubrieken hieronder: “Aanvangstherapie (inductie)” en “Aanpassing dosis en onderhoudstherapie”.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor buprenorfine of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Kinderen jonger dan 15 jaar.
- Ernstige respiratoire insufficiëntie.
- Ernstige leverinsufficiëntie.
- Acuut alcoholisme of *delirium tremens*.
- Combinatie met methadon, opioïdanalgetica van niveau III, naltrexon, nalmefene (zie rubriek 4.5)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dit geneesmiddel wordt uitsluitend aanbevolen voor de behandeling van opioïdverslaving.

Gebruik bij jongeren tot 18 jaar: wegens het gebrek aan gegevens bij adolescenten (leeftijd 15-17 jaar) moeten patiënten in deze leeftijdsgroep onder nauwlettender toezicht gehouden worden tijdens de behandeling.

Het wordt eveneens aangeraden dat de behandeling wordt voorgeschreven door een arts die instaat voor een holistische behandeling van de opiaatafhankelijke patiënten.

Verkeerd gebruik, misbruik en ongeoorloofd gebruik

Buprenorfine kan op dezelfde manier legaal of illegaal verkeerd gebruikt of misbruikt worden als andere opiaten. Enkele risico's van verkeerd gebruik en misbruik omvatten overdosering, verspreiding van door bloed overdraagbare virale of gelokaliseerde en systemische infecties, ademhalingsdepressie en leverletsel. Misbruik van buprenorfine door anderen dan de bedoelde patiënt brengt een aanvullend risico met zich mee van nieuwe geneesmiddelfafhankelijke personen die buprenorfine gebruiken als hoofddrug, en dit kan zich voordoen als het geneesmiddel direct door de bedoelde patiënt wordt doorgegeven voor illegaal gebruik of als het geneesmiddel niet beveiligd is tegen diefstal.

In gevallen van intraveneus misbruik van geneesmiddelen werden toedieningsplaatsstoornissen, soms septisch (abces, cellulitis) en mogelijk ernstige acute hepatitis en andere acute infecties, zoals pneumonie en endocarditis gemeld.

Suboptimale behandeling met buprenorfine kan geneesmiddelmisbruik door de patiënt veroorzaken, leidend tot overdosering of stopzetting van de behandeling. Een patiënt die ondergedoseerd is met buprenorfine kan blijven reageren op ongecontroleerde ontwenningssymptomen door zelfmedicatie met opiaten, alcohol of andere sedatieve hypnotica zoals benzodiazepinen.

Om het risico op misbruik en ongeoorloofd gebruik te beperken moet de arts de geschikte voorzorgsmaatregelen treffen bij het voorschrijven en verstrekken van buprenorfine, zoals vermijden om meervoudige voorraadaanvullingen voor te schrijven in het begin van de behandeling, en door de patiënt met de aan zijn behoeften aangepaste klinische controles op te volgen.

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.

Respiratoire depressie

Enkele gevallen van overlijden door respiratoire depressie werden gerapporteerd, in het bijzonder wanneer buprenorfine gebruikt werd in combinatie met benzodiazepines (zie rubriek 4.5) of wanneer buprenorfine niet gebruikt werd volgens de voorschrijfinformatie. Sterfgevallen werden ook gemeld bij gelijktijdig gebruik van buprenorfine en andere depressiva zoals alcohol of andere opiaten. Als buprenorfine wordt toegediend aan bepaalde niet-opiaatafhankelijke personen, die de effecten van opiaten niet verdragen, kan een potentieel dodelijke ademhalingsdepressie optreden.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van dit product bij patiënten met astma of ademhalingsinsufficiëntie (bv. chronisch obstructief longlijden, cor pulmonale, verminderde ademhalingsreserve, hypoxie, hypercapnie, bestaande ademhalingsdepressie of kyfoscoliose (kromming van de ruggengraat die leidt tot mogelijke kortademigheid).

Patiënten met de hierboven genoemde fysieke en/of farmacologische risicofactoren moeten opgevolgd worden en een dosisverlaging kan overwogen worden.

Buprenorfine kan ernstige, mogelijk dodelijke ademhalingsdepressie veroorzaken bij kinderen en niet-afhankelijke personen in geval van accidenteel of opzettelijk inslikken. Patiënten moet gewaarschuwd worden dat ze de blisterverpakking veilig bewaren, deze nooit van te voren openen, en buiten het bereik van kinderen en andere gezinsleden bewaren, en niet in het bijzijn van kinderen innemen. In geval van accidentele inname of vermoeden van inname moet onmiddellijk contact opgenomen worden met een spoeddienst.

Depressie van het CZS

Buprenorfine kan sufheid veroorzaken, vooral bij gebruik samen met alcohol of onderdrukkers van het centraal zenuwstelsel (zoals benzodiazepinen, kalmeermiddelen of hypnotica) (zie rubrieken 4.5 en 4.7).

Risico van gelijktijdig gebruik van kalmeermiddelen zoals benzodiazepinen of aanverwante geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik van buprenorfine en kalmeermiddelen zoals benzodiazepinen of aanverwante geneesmiddelen kan leiden tot sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's moet het gelijktijdig voorschrijven met deze kalmeermiddelen worden voorbehouden aan patiënten voor wie andere behandelopties niet mogelijk zijn. Als wordt besloten om buprenorfine gelijktijdig met kalmeermiddelen voor te schrijven, moet de laagste effectieve dosis kalmeermiddelen worden gebruikt en moet de behandelduur zo kort mogelijk zijn. De patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd voor tekenen en symptomen van respiratoire depressie en sedatie. In dit opzicht wordt met klem aanbevolen om patiënten en hun zorgverleners te informeren dat ze op deze symptomen moeten letten (zie rubriek 4.5).

Serotoninesyndroom

Gelijktijdige toediening van Subutex en andere serotonerge middelen, zoals MAO-remmers, selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) of tricyclische antidepressiva kan leiden tot het serotoninesyndroom, een mogelijk levensbedreigende aandoening (zie rubriek 4.5).

Als gelijktijdige behandeling met andere serotonerge middelen klinisch gerechtvaardigd is, wordt een nauwlettende observatie van de patiënt aanbevolen, met name tijdens het instellen van de behandeling en bij dosisverhogingen.

Symptomen van het serotoninesyndroom kunnen onder meer bestaan uit veranderingen in de geestelijke gesteldheid, instabiliteit van het autonoom zenuwstelsel, neuromusculaire afwijkingen en/of gastro-intestinale symptomen.

Als het serotoninesyndroom wordt vermoed, moet een dosisverlaging of stopzetting van de therapie worden overwogen, afhankelijk van de ernst van de symptomen.

Tolerantie en stoornis in het gebruik van opioïden (misbruik en afhankelijkheid)

Onderzoek bij dieren en de klinische ervaring hebben aangetoond dat buprenorfine, een partiële agonist van de μ opiaatreceptor, bij chronische toediening afhankelijkheid kan veroorzaken, maar op een lager niveau dan de volledige agonist (bv. morfine).

Tolerantie, fysieke en psychologische afhankelijkheid en opioïdengebruiksstoornis (OUD) kunnen zich ontwikkelen bij herhaalde toediening van opioïden zoals buprenorfine. Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van buprenorfine kan leiden tot een overdosis en/of de dood. Het risico op het ontwikkelen van OUD is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis (ouders of broers en zussen) van middelenmisbruiksstoornissen (inclusief alcoholgebruiksstoornis), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere psychische stoornissen (bijv. ernstige depressie, angst en persoonlijkheidsstoornissen).

Voordat de behandeling met buprenorfine wordt gestart en tijdens de behandeling, moeten de behandeldoelen en een beëindigingsplan met de patiënt worden overeengekomen (zie rubriek 4.2).

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

Het plots beëindigen van de behandeling kan leiden tot een ontwenningssyndroom dat in het begin vertraagd kan zijn.

Hepatitis en leverproblemen

Ernstige gevallen van acuut leverletsel werden gemeld in een context van misbruik, vooral bij intraveneuze toediening (zie rubriek 4.8). Deze leverletsels zijn voornamelijk waargenomen bij hoge doses en kunnen te wijten zijn aan een mitochondriale toxiciteit. In veel gevallen kan de aanwezigheid

van een bestaande mitochondriale stoornis (genetische aandoeningen, leverenzymafwijkingen, infectie met hepatitis B- of hepatitis C-virus, alcoholmisbruik, anorexia, gelijktijdig gebruik van andere mogelijk hepatotoxische geneesmiddelen), en aanhoudend druggebruik een oorzakelijke of bijdragende rol spelen. Patiënten die positief zijn voor virale hepatitis, gelijktijdige geneesmiddelen gebruiken (zie rubriek 4.5) en/of een bestaande leverdisfunctie hebben, lopen een hoger risico op leverletsel, en met deze onderliggende factoren moet rekening gehouden worden vóór het voorschrijven van buprenorfine en tijdens de behandeling (zie rubriek 4.2).

Wanneer een leverprobleem wordt vermoed, is verdere biologische en etiologische evaluatie vereist. Afhankelijk van de bevindingen, kan de inname van het geneesmiddel voorzichtig stopgezet worden om ontwenningssyndroom en een terugval naar illegaal druggebruik te voorkomen. Als de behandeling wordt voortgezet, moet de leverfunctie nauwlettend worden opgevolgd.

Bevordering van opiaatontwenningssyndroom

Wanneer de behandeling met buprenorfine wordt opgestart, moet de arts rekening houden met de werking als partiële agonist van buprenorfine en dat dit ontwenningssyndromen kan bevorderen bij opiaatafhankelijke patiënten, vooral als het minder dan 6 uur na het laatste gebruik van heroïne of andere kortwerkende opioïden, of minder dan 24 uur na de laatste dosis van methadon wordt toegediend (volgens de lange halfwaardetijd van methadon). Patiënten moeten nauwlettend gemonitord worden tijdens de overschakelingsperiode van methadon naar buprenorfine aangezien ontwenningssymptomen werden gemeld. Om het bevorderen van ontwenning te voorkomen moet inductie met buprenorfine ondernomen worden als er duidelijke objectieve tekenen van matige ontwenning zijn (zie rubriek 4.2). Ontwenningssymptomen kunnen ook verband houden met een suboptimale dosering.

Allergische reacties

Gevallen van acute en chronische overgevoeligheid voor buprenorfine werden beide gemeld in klinische proeven en na het in de handel brengen. De vaakst voorkomende tekenen en symptomen omvatten uitslag, netelroos, en jeuk. Gevallen van bronchospasme, angio-oedeem, en anafylactische shock werden gemeld. Een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor buprenorfine is een contra-indicatie voor buprenorfinegebruik.

Leverinsufficiëntie

De effecten van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van buprenorfine werden geëvalueerd in een onderzoek met een eenmalige toediening na het in de handel brengen. Aangezien buprenorfine verregaand wordt gemetaboliseerd, bleek de plasmaconcentratie verhoogd voor buprenorfine bij patiënten met matige en ernstig leverfalen. De patiënten moeten gevolgd worden voor tekenen en symptomen van toxiciteit of overdosering veroorzaakt door te hoge buprenorfineconcentraties. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Subutex tabletten voor sublinguaal gebruik bij patiënten met matige leverinsufficiëntie. Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is het gebruik van buprenorfine gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

De eliminatie via de nieren kan verlengd zijn aangezien 30% van de toegediende dosis geëlimineerd wordt via de nieren. Metabolieten van buprenorfine stapelen zich op bij patiënten met nierfalen. Voorzichtigheid is geboden bij toediening aan patiënten met ernstig nierfalen (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Algemene waarschuwingen voor de opiaatklasse

Opioïden kunnen orthostatische hypotensie veroorzaken.

Opioïden kunnen de druk van het hersenvocht verhogen, en dit kan toevallen veroorzaken. Net als met andere opiaten is voorzichtigheid geboden bij patiënten die buprenorfine gebruiken en een hoofdletsel, intracraniale letsels en verhoogde craniale druk, of een voorgeschiedenis van toevallen hebben.

Door opioïden geïnduceerde mirose, veranderingen in het bewustzijnsniveau, of veranderingen in de pijnwaarneming als symptoom van de aandoening kunnen interfereren met de evaluatie van de patiënt of de diagnose of het klinische beloop van een gelijktijdige aandoening verhullen.

Opioïden dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met myxoedeem, hyperthyroïdie

of adrenale corticale insufficiëntie (bv. ziekte van Addison).

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

Het is aangetoond dat opioïden de intracholedochale druk verhogen. Aldus moeten ze met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een dysfunctie van de galwegen.

Opioiden dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij ouderen of verzwakte personen.

Atleten moeten weten dat dit geneesmiddel een positieve reactie kan geven bij dopingcontrole.

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

Hulpstoffen

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

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Subutex dient niet te worden gebruikt met (zie rubriek 4.3)

- **Methadon:** Vermindering van het effect van methadon door competitieve blokkade van de receptoren, met risico op een ontwenningssyndroom.
- **Opioidanalgetica van niveau III:** bij patiënten die opioidanalgetica van niveau III gebruiken, kan een vermindering optreden van het analgetische effect van het morfinomimeticum door competitieve blokkade van de receptoren, met risico op een ontwenningssyndroom.
- **Naltrexon en nalmefene:** Naltrexon en nalmefene zijn opioïdantagonisten die de farmacologische effecten van buprenorfine kunnen blokkeren. Gelijktijdige toediening tijdens de behandeling met buprenorfine moet ten strengste vermeden worden, vanwege de potentieel gevaarlijke interactie die een plots begin van langdurige en intense opiaatontwenningssymptomen kan bevorderen.

Niet aanbevolen combinaties

- **Niveau II analgetica (tramadol, codeïne en dihydrocodeïne):** verzwakking van het analgetische effect van de morfinomimetica, door competitieve blokkade van de receptoren, met risico op het veroorzaken van een ontwenningssyndroom.
- **Ethylmorphine:** bij patiënten die ethylmorphine gebruiken, kan het analgetische effect van de morfinomimetica verzwakt zijn door competitieve blokkade van de receptoren, met risico op het veroorzaken van een ontwenningssyndroom.
- **Alcohol:** Alcohol versterkt het sederende effect van buprenorfine, wat een risico kan inhouden voor de rijvaardigheid en het gebruik van machines. Vermijd om buprenorfine samen in te nemen met alcoholische dranken of geneesmiddelen die alcohol bevatten.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van buprenorfine met:

- **Kalmeermiddelen zoals benzodiazepinen of aanverwante stoffen:** Het gelijktijdige gebruik van opioïden met kalmeermiddelen zoals benzodiazepinen of aanverwante stoffen verhoogt het risico op sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden vanwege het additieve onderdrukkende effect op het CZS. De doses en duur van gelijktijdig gebruik moeten beperkt worden (zie rubriek 4.4). De patiënten moeten gewaarschuwd worden dat het uiterst gevaarlijk is om zichzelf niet voorgeschreven benzodiazepinen toe te dienen tijdens het gebruik van dit product, en moeten ook gewaarschuwd worden om benzodiazepinen alleen samen met dit product te gebruiken zoals voorgeschreven (zie rubriek 4.4).
- **Gabapentinoïden:** Het gelijktijdige gebruik van buprenorfine met gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) kan resulteren in ademhalingsdepressie, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden (zie rubriek 4.4).

- **Andere stoffen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken:** Andere opioïdderivaten (bv. analgetica en antitussiva), bepaalde antidepressiva, sedatieve H₁-receptor antagonisten, benzodiazepines, andere anxiolytica dan benzodiazepines, neuroleptica, clonidine en verwante moleculen combineren met buprenorfine doet de onderdrukking van het centraal zenuwstelsel toenemen. De verminderde alertheid kan het besturen van voertuigen en het bedienen van machines gevaarlijk maken. Aanvullend, voor barbituraten, hoger risico op ademhalingsdepressie.
- **Serotonerge geneesmiddelen,** zoals MAO-remmers, selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) of tricyclische antidepressiva, omdat het risico op het serotoninesyndroom, een mogelijk levensbedreigende aandoening, verhoogd is (zie rubriek 4.4).
- **CYP3A4-remmers:** Een interactieonderzoek van buprenorfine met ketoconazol (een krachtige remmer van CYP3A4) leidde tot toegenomen C_{max} en AUC (oppervlakte onder de kromme) van buprenorfine (respectievelijk ongeveer 50% en 70%) en, in mindere mate van norbuprenorfine. Patiënten die buprenorfine krijgen, moeten nauwgezet opgevolgd worden, en kunnen een dosisverlaging vereisen bij combinatie met krachtige CYP3A4-remmers (bv. proteaseremmers zoals ritonavir, nelfinavir of indinavir, of azolantimycotica zoals ketoconazol, itraconazol, voriconazol of posaconazol)
- **CYP3A4-inductoren:** In een klinisch onderzoek uitgevoerd met gezonde vrijwilligers vertoont de combinatie van buprenorfine met ofwel rifampicine of rifabutine een verlaging van respectievelijk 70% en 35%, in de plasmaconcentratie van buprenorfine en het ontstaan van ontwenningssymptomen bij 50% van de 12 vrijwilligers. Het wordt aangeraden om patiënten die buprenorfine krijgen, nauwgezet te controleren indien ze inductoren (zoals fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne, rifampicine) gelijktijdig krijgen toegediend. Het kan zijn dat de dosis van buprenorfine of de CYP3A4-inductor aangepast moet worden.
- Gelijktijdige toediening van buprenorfine met anticholinergica of medicijnen met anticholinergische activiteit (bijv. tricyclische antidepressiva, antihistaminica, antipsychotica, spierverslappers, anti-Parkinson geneesmiddelen) kan resulteren in verhoogde anticholinergische bijwerkingen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Rekening houdende met beschikbare gegevens en het welzijn van zowel moeder als foetus, kan buprenorfine gebruikt worden tijdens de zwangerschap. Dagelijkse dosisaanpassingen kunnen echter nodig zijn om de efficiëntie van de behandeling te behouden. Chronisch gebruik van buprenorfine door de moeder op het einde van de zwangerschap kan, ongeacht de dosis, tot een ontwenningssyndroom leiden veroorzaken bij de pasgeborene (huilen op ijle toon, slecht zooggedrag, abnormale slaap, prikkelbaarheid, beven, hypertonie, myoclonus of stuipen). Dit syndroom treedt soms pas op enkele uren tot dagen na de geboorte. Gevallen van luchtwegstoornissen bij pasgeborenen werden ook gemeld. Daarom, als de moeder wordt behandeld tot het einde van de zwangerschap, moet postnatale monitoring overwogen worden tijdens de eerste dagen na geboorte.

Borstvoeding

Buprenorfine en zijn metaboliet worden in zeer kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Die hoeveelheden zijn niet voldoende om een ontwenningssyndroom te voorkomen dat vertraagd kan optreden bij borstgevoede zuigelingen. Na evaluatie van de individuele risicofactoren, kan borstvoeding overwogen worden bij patiënten die buprenorfine toegediend krijgen.

Vruchtbaarheid

In een studie bij muizen zijn, bij farmacologische dosissen, atrofie en tubulaire mineralisatie van de testis aangetoond bij de behandelde dieren.

Hoewel geen bijwerkingen op de vruchtbaarheid werden geobserveerd in een studie met ratten, werd er toch een moeilijke baring vastgesteld (zie rubriek 5.3).

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

Buprenorfine heeft een geringe of matige invloed op het vermogen om voertuigen te besturen of machines te bedienen als het wordt toegediend aan opiaatafhankelijke patiënten. Dit product kan sufheid, duizeligheid of denkstoornissen veroorzaken, vooral tijdens de inductie van de behandeling en bij dosisaanpassingen. Als het samen met alcohol of onderdrukkers van het centraal zenuwstelsel wordt ingenomen, is het effect waarschijnlijk meer uitgesproken (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

De patiënten moeten gewaarschuwd worden tegen het besturen van voertuigen of bedienen van gevaarlijke apparaten als buprenorfine hun vermogen om deze activiteiten uit te voeren zou kunnen beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen tijdens een klinisch spilonderzoek hielden verband met ontwenningssymptomen (bv. slapeloosheid, hoofdpijn, misselijkheid, hyperhidrose).

Samenvattende tabel van de bijwerkingen

Tabel 1 somt de bijwerkingen op die gemeld werden met een hogere incidentie bij patiënten behandeld met buprenorfine (n=103) tijdens een klinisch spilonderzoek t.o.v. placebo (n=107).

De frequentie van de hieronder genoemde mogelijke bijwerkingen wordt gedefinieerd naar de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $<1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $<1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $<1/1000$), zeer zelden ($<1/10.000$).

Tabel 1 geeft ook de meest voorkomende bijwerkingen weer, gemeld door de wereldwijde veiligheidsdatabase van de vergunninghouder, die geïdentificeerd werden in alle andere klinische ervaringen en bewaking na het in de handel brengen. De frequentie van het voorkomen is onbekend omdat de bijwerkingen niet geïdentificeerd werden door het klinische spilonderzoek.

Tabel 1: Bijwerkingen waargenomen in een klinisch registratieonderzoek en/of in de bewaking na het in de handel brengen, geklasseerd per orgaanstelsel

<i>Systeem/orgaanklassen</i>	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	Infectie	Faryngitis				
<i>Psychische stoornissen</i>	Slapeloosheid	Agitatie Angst Zenuwachtigheid		Hallucinatie		
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Hoofdpijn	Migraine Paresthesie Slaperigheid Syncope Draaiduizeligheid Hyperkinesie				
<i>Bloedvataandoeningen</i>		Orthostatische hypotensie				

<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>		Dyspneu		Ademhalingsdepressie ¹		
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Misselijkheid Buikpijn	Constipatie Braken				Tandcariës
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Hyperhidrose					
<i>Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>		Spierspasmen				
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>		Dysmenorroe Leukorroe				
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatssoornissen</i>	Drugsontwenningssyndroom	Asthenie				Neonataal drugsontwenningssyndroom ²
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>						Overgevoeligheidsreacties ³
<i>Leverstoornissen</i>						Stijging in transaminasen, hepatitis, geelzucht ⁴

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Het volgende is een samenvatting van de meldingen van bijwerkingen na het in de handel brengen die beschouwd worden als ernstig of anderszins belangrijk:

¹ Ademhalingsdepressie is voorgekomen. Overlijden als gevolg van ademhalingsdepressie werd gemeld, vooral wanneer buprenorfine werd gebruikt in combinatie met benzodiazepinen (zie rubriek 4.5), of wanneer buprenorfine niet werd gebruikt volgens de voorschrijfinformatie. Overlijden werd ook gemeld bij gelijktijdige toediening van buprenorfine en andere depressiva van het CZS zoals alcohol of andere opiaten (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

² Neonataal ontwenningssyndroom werd gemeld bij pasgeborenen van vrouwen die buprenorfine hadden gekregen tijdens de zwangerschap. Het syndroom kan zwakker en minder uitgesproken zijn dan dat door kort werkende volledige μ -opioïdagonisten. De aard van het syndroom kan variëren naar gelang van de geschiedenis van drugsgebruik van de moeder (zie rubriek 4.6).

³ De vaakst voorkomende tekenen en symptomen omvatten uitslag, netelroos, en jeuk. Gevallen van bronchospasme, ademhalingsdepressie, angio-oedeem en anafylactische shock werden gemeld.

⁴ Stijging in levertransaminasen en hepatitis met geelzucht die over het algemeen op gunstige wijze verdwenen, zijn opgetreden (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelafhankelijkheid

Herhaald gebruik van buprenorfine kan leiden tot geneesmiddelafhankelijkheid, zelfs bij therapeutische doses. Het risico op geneesmiddelafhankelijkheid kan variëren afhankelijk van de individuele risicofactoren van de patiënt, dosering en duur van behandeling met opiaten (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via :

Voor België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie :

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Voor Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Overdosering

Buprenorfine lijkt een theoretisch brede veiligheidsmarge te hebben vanwege zijn eigenschappen van partiële opioïd-agonist.

Symptomen

Ademhalingsdepressie als gevolg van depressie van het centraal zenuwstelsel is het primaire symptoom dat ingrijpen vereist in het geval van overdosering, omdat dit kan leiden tot ademhalingsstilstand en overlijden (zie rubriek 4.4). Kenmerken van overdosis kunnen ook sedatie, miose, hypotensie, misselijkheid en braken zijn.

Behandeling/Aanpak

Bij overdosering moeten algemene ondersteunende maatregelen worden opgestart, waaronder nauwlettend toezicht op de ademhalings- en hartstatus van de patiënt.

Een symptomatische behandeling van ademhalingsdepressie moet ingesteld worden en standaard maatregelen voor intensieve verzorging dienen genomen te worden. De luchtwegen moeten vrijgemaakt worden en een geassisteerde of controleerde beademing moet geïmplementeerd worden, indien nodig. De patiënt moet worden overgebracht naar een afdeling met uitrusting voor reanimatie. Als de patiënt braakt, moet aspiratie van het braaksel voorkomen worden.

Het gebruik van een injecteerbare opioïdantagonist (bijvoorbeeld naloxon) wordt aanbevolen ondanks het geringe effect dat het kan hebben op de omkering van de door buprenorfine veroorzaakte respiratoire symptomen; buprenorfine bindt immers sterk aan morfinereceptoren.

Bij gebruik van naloxon moet rekening gehouden worden met de lange werkingsduur van buprenorfine voor de bepaling van de behandelingsduur en het vereiste medische toezicht om de effecten van een overdosis tegen te gaan. Het kan zijn dat naloxon sneller wordt geklaard dan buprenorfine, waardoor de symptomen van buprenorfineoverdosering opnieuw kunnen optreden. Het kan dan nodig zijn om de infusie voort te zetten. De IV infusiesnelheid moet continu bijgestuurd worden in functie van de respons van de patiënt. Als infusie niet mogelijk is, kan het nodig zijn om opnieuw naloxon toe te dienen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Buprenorfine is een opioïd-agonist/antagonist die zich aan de μ - en κ -receptoren in de hersenen bindt. De activiteit van buprenorfine tijdens de opioïd-substitutiebehandeling wordt toegeschreven aan de trage dissociatie na binding aan de μ -receptoren die, op lange termijn, de drang van de verslaafde naar verdovende middelen zou kunnen minimaliseren.

Vanwege zijn partiële agonistische werking heeft buprenorfine een brede veiligheidsmarge, hetgeen de onderdrukkende effecten - vooral op de hart- en ademhalingsfuncties - beperkt. De veiligheidsmarge kan verlaagd worden in geval buprenorfine gecombineerd wordt met benzodiazepines of misbruikt wordt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

Na orale inname ondergaat buprenorfine een first-pass-effect met N-dealkylering en glucuroconjugatie in de dunne darm en de lever. Hierdoor is dit geneesmiddel niet geschikt voor toediening langs orale weg.

Na sublinguale inname is de absolute biologische beschikbaarheid van de buprenorfine tabletten niet volledig bekend, maar werd geraamd tussen 15 en 30%. De maximale plasmaconcentraties worden 90 minuten na sublinguale toediening bereikt en de maximale dosis-concentratieverhouding is lineair tussen 2 mg en 16 mg.

Distributie:

De absorptie van buprenorfine wordt gevolgd door een snelle distributiefase en de halfwaardetijd bedraagt 2 tot 5 uur.

Metabolisme en eliminatie:

Buprenorfine wordt gemetaboliseerd door 14-N-dealkylering en glucuroconjugatie van de oorspronkelijke molecule en de gedealkyleerde metaboliet. Klinische gegevens wijzen erop dat CYP3A4 verantwoordelijk is voor N-dealkylering van buprenorfine. Het N-dealkylbuprenorfine is een agonist van de μ -receptoren met geringe intrinsieke activiteit.

De eliminatie van buprenorfine is bi- of tri-exponentieel, met een lange terminale eliminatiefase van 20 tot 25 uur, gedeeltelijk vanwege de reabsorptie van buprenorfine na intestinale hydrolyse van het geconjugeerde derivaat en gedeeltelijk vanwege het sterk lipofiele karakter van de molecule.

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

Speciale populaties:

Leverinsufficiëntie

Het effect van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van buprenorfine en naloxon werd geëvalueerd in een onderzoek met een eenmalige toediening na het in de handel brengen.

Tabel 2 vat de resultaten samen van een klinische proef waarin de blootstelling van buprenorfine werd bepaald na toediening een sublinguale tablet met 2,0/0,5 mg buprenorfine/naloxon aan gezonde proefpersonen, en aan patiënten met uiteenlopende graden van leverinsufficiëntie.

Tabel 2. Effect van leverinsufficiëntie op farmacokinetische parameters van buprenorfine na toediening van buprenorfine/naloxon (verandering ten opzichte van gezonde patiënten)			
PK-parameter	Lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse A) (n=9)	Matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse B) (n=8)	Ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C) (n=8)
Buprenorfine			
C _{max}	1,2 keer hoger	1,1 keer hoger	1,7 keer hoger
AUC _{laatste}	Vergelijkbaar met	1,6 keer groter	2,8 keer groter

	referentie		
--	------------	--	--

Over het algemeen nam de blootstelling in het plasma van buprenorfine toe met ongeveer een factor 3 bij patiënten met een ernstig verstoorde leverfunctie na toediening van een eenmalige dosis van 2 mg.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De chronische toxiciteit, die bestudeerd werd bij vier diersoorten (knaagdieren en andere dieren) en met vier verschillende toedieningswegen, heeft geen enkel klinisch relevant element vertoond.

Hepatische toxiciteit bij een zeer hoge dosering (75 mg/kg) werd waargenomen tijdens een onderzoek van één jaar met orale toediening bij honden.

Uit teratologische onderzoeken bij ratten en konijnen kon afgeleid worden dat buprenorfine noch embryotoxisch, noch teratogeen is. Er werd bij ratten geen enkele bijwerking op de fertiliteit vastgesteld. Een verhoogde peri- en postnatale mortaliteit werd bij die diersoorten echter vastgesteld na IM en orale toediening als gevolg van een moeilijke partus en onvoldoende moedermelkproductie.

Een serie standaardtesten heeft geen enkel bewijs voor genotoxisch potentieel geleverd.

Onderzoeken naar het carcinogeen vermogen bij muizen en ratten hebben aangetoond dat er geen verschil bestaat tussen de incidentie van verschillende typen tumoren bij de controledieren en de dieren die met buprenorfine behandeld werden. Tijdens een onderzoek met farmacologische doses bij muizen werd atrofie en tubulaire mineralisatie van de testis echter aangetoond bij de behandelde dieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose monohydraat
Mannitol
Maïszetmeel
Povidon K30
Citroenzuur
Natriumcitraat
Magnesiumstearaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

7 of 28 tabletten in een blisterverpakking van Nylon/Aluminium/PVC/Aluminium.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden mogelijk in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Ierland

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

België:

Subutex 0,4 mg: BE 209657

Subutex 2 mg: BE 209666

Subutex 8 mg: BE 209675

Luxemburg:

Subutex 0,4 mg: 1998070044

• 7 tabletten: 0251186

• 28 tabletten: 0251191

Subutex 2mg: 1998070045

• 7 tabletten: 0251211

• 28 tabletten: 0251207

Subutex 8mg: 1998070046

• 7 tabletten: 0251224

• 28 tabletten: 0251238

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

a) 14 februari 2000

b) 24 mei 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2025