

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Buvidal 8 mg oplossing voor injectie met verlengde afgifte
Buvidal 16 mg oplossing voor injectie met verlengde afgifte
Buvidal 24 mg oplossing voor injectie met verlengde afgifte
Buvidal 32 mg oplossing voor injectie met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Buvidal 8 mg oplossing voor injectie met verlengde afgifte

Elke voorgevulde spuit bevat 8 mg buprenorfine

Buvidal 16 mg oplossing voor injectie met verlengde afgifte

Elke voorgevulde spuit bevat 16 mg buprenorfine

Buvidal 24 mg oplossing voor injectie met verlengde afgifte

Elke voorgevulde spuit bevat 24 mg buprenorfine

Buvidal 32 mg oplossing voor injectie met verlengde afgifte

Elke voorgevulde spuit bevat 32 mg buprenorfine

Hulpstof met bekend effect

De sterktes 8 mg, 16 mg, 24 mg en 32 mg bevatten 95,7 mg alcohol (ethanol) in elke ml (10% w/w).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie met verlengde afgifte.
Geelachtige tot gele heldere vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van een verslaving aan opioïden, binnen het kader van medische, sociale en psychologische behandeling. Behandeling is bedoeld voor gebruik bij volwassenen en jongeren in de leeftijd van 16 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Toediening van Buvidal is voorbehouden aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg. De behandeling moet worden gestart door en blijvend onder toezicht staan van een arts die ervaring heeft met de behandeling van verslaving aan opioïden. Er dienen gepaste voorzorgsmaatregelen genomen te worden bij het voorschrijven en verstrekken van buprenorfine, zoals opvolgingsbezoeken van de patiënt met klinische bewaking volgens de behoefte van de patiënt. Het product mee naar huis nemen of zelf toedienen door patiënten is niet toegestaan.

Voorzorgsmaatregelen die genomen moeten worden voor aanvang van de behandeling

Om versneld optreden van ontwenningsverschijnselen te voorkomen, dient behandeling met buvidal gestart te worden wanneer er objectieve en duidelijke tekenen van lichte tot matige ontwenningsverschijnselen zijn (zie rubriek 4.4). Er moet aandacht worden besteed aan het type opioïde dat gebruikt werd (of deze opioïde lang- of kortwerkend is), tijd sinds het laatste opioïdgebruik en wat de mate van verslaving is.

- Voor patiënten die heroïne of kortwerkende opioïden gebruiken, dient de eerste dosis buvidal niet te worden toegediend voordat er 6 uur is verstreken sinds de patiënt voor het laatste opioïden gebruikte.
- Voor patiënten die methadon krijgen, dient de dosis methadon verminderd te worden tot een maximum van 30 mg/dag voordat gestart wordt met de behandeling met buvidal. Het mag niet toegediend worden tot er minstens 24 uur is verstreken sinds de patiënt voor het laatste dosis methadon kreeg. Buvidal kan ontwenningsverschijnselen triggeren bij patiënten die afhankelijk zijn van methadon.

Dosering

Aanvang van behandeling bij patiënten die nog geen buprenorfine ontvangen

Patiënten die niet eerder zijn blootgesteld aan buprenorfine dienen een sublinguale dosis buprenorfine van 4 mg te krijgen en een uur geobserveerd te worden voor de eerste toediening van wekelijkse buvidal, om verdraagbaarheid van buprenorfine te bevestigen.

De aanbevolen startdosis buvidal is 16 mg met een of twee extra doses van 8 mg met een tussentijd van minimaal 1 dag, naar een doeldosis van 24 mg of 32 mg gedurende de eerste week van de behandeling. De aanbevolen dosis van de tweede week van de behandeling is de totale dosis die is toegediend in de startweek.

Behandeling met maandelijkse Buvidal kan gestart worden na de start van de behandeling met wekelijkse Buvidal, in overeenstemming met de dosisconversie in tabel 1 zodra patiënten stabiel zijn op de wekelijkse behandeling (vier weken of meer, wanneer praktisch mogelijk).

Overschakelen van sublinguale buprenorfineproducten naar Buvidal

Patiënten die behandeld worden met sublinguale buprenorfine kunnen direct omgezet worden naar wekelijkse of maandelijkse Buvidal, startend op de dag na de laatste dagelijkse sublinguale behandelingsdosis buprenorfine, in overeenstemming met de doseringsaanbevelingen in tabel 1. Tijdens de doseringsperiode na de overgang is nauwlettende monitoring van patiënten aan te bevelen.

| Tabel 1. Conventionele dagelijkse sublinguale behandelingsdoses buprenorfine en aanbevolen overeenkomende doses wekelijkse en maandelijkse Buvidal | | |
|---|---------------------------------|-----------------------------------|
| Dosis dagelijkse sublinguale buprenorfine | Dosis wekelijkse Buvidal | Dosis maandelijkse Buvidal |
| 2-6 mg | 8 mg | |
| 8-10 mg | 16 mg | 64 mg |
| 12-16 mg | 24 mg | 96 mg |
| 18-24 mg | 32 mg | 128 mg |
| 26-32 mg | | 160 mg |

De patiënt kan direct worden overgeschakeld van sublinguale buprenorfine 26-32 mg naar maandelijkse Buvidal 160 mg, met nauwlettende controle tijdens de toedieningsperiode na de overschakeling.

De dosis buprenorfine in mg kan verschillen tussen sublinguale producten, wat bij elk apart product in overweging genomen dient te worden. De farmacokinetische eigenschappen van Buvidal worden beschreven in rubriek 5.2.

Onderhoudsbehandeling en dosisaanpassingen

Buvidal kan wekelijks of maandelijks toegediend worden. Doses kunnen verhoogd of verlaagd worden en patiënten kunnen omgezet worden tussen wekelijkse en maandelijkse producten volgens de behoeften van individuele patiënten en naar klinisch oordeel van de behandelend arts volgens de aanbevelingen in tabel 1. Nadat ze zijn overgezet, hebben patiënten mogelijk nauwlettender monitoring nodig. Beoordeling van langetermijnbehandeling is gebaseerd op gegevens van 48 weken.

Aanvullende dosering

Een maximale eenmalige aanvullende dosis van 8 mg Buvidal kan toegediend worden bij een ongepland bezoek tussen regelmatige wekelijkse en maandelijkse doses, op basis van de tijdelijke behoeften van individuele patiënten.

De maximale wekelijkse dosis voor patiënten die op een wekelijkse behandeling met Buvidal staan, is 32 mg met een aanvullende dosis van 8 mg. De maximale maandelijkse dosis voor patiënten die op een maandelijkse behandeling met Buvidal staan, is 160 mg.

Gemiste doses

Om te voorkomen dat dosissen worden gemist, mag de wekelijkse dosis maximaal 2 dagen voor of na het wekelijkse tijdstip toegediend worden, en de maandelijkse dosis mag tot 1 week voor of na het maandelijkse tijdstip toegediend worden.

Als een dosis wordt overgeslagen, moet de volgende dosis zo snel mogelijk worden toegediend.

Behandeldoelen en beëindiging van de behandeling

Voordat de behandeling met Buvidal wordt gestart, moeten de behandeldoelen samen met de patiënt worden overeengekomen. Indien de behandeling met Buvidal wordt beëindigd, moet rekening worden gehouden met de kenmerken van de verlengde afgifte en kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om ontwenningsverschijnselen te voorkomen (zie rubriek 4.4). Als de patiënt wordt overgezet van behandeling met sublinguale buprenorfine dient dit één week na de laatste wekelijkse dosis of één maand na de maandelijkse dosis Buvidal gedaan te worden volgens de aanbevelingen in tabel 1.

Speciale populaties

Ouderen

De werkzaamheid en veiligheid van buprenorfine bij mensen > 65 jaar zijn niet vastgesteld. Er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Over het algemeen is de aanbevolen dosis voor oudere patiënten met een normale nierfunctie hetzelfde als voor jongvolwassen patiënten met een normale nierfunctie. Omdat oudere patiënten echter een verminderde nier-/leverfunctie kunnen hebben, zijn dosisaanpassingen mogelijk nodig (zie hieronder).

Leverinsufficiëntie

Buprenorfine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is het gebruik van buprenorfine gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Nierinsufficiëntie

Bij mensen met nierinsufficiëntie is een wijziging van de buprenorfine-dosis niet vereist. Bij het doseren van 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 bij kinderen en jongeren tot 16 jaar zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.4). Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Buvidal is alleen bedoeld voor subcutane toediening. Het dient langzaam en volledig geïnjecteerd te worden in het subcutane weefsel van verschillende gebieden (billen, dij, buik of bovenarm), mits daar voldoende subcutaan weefsel is. Elk gebied kan meerdere injectieplaatsen hebben. Injectieplaatsen dienen geroteerd te worden zowel voor wekelijkse als voor maandelijkse injecties. Voordat men de wekelijkse dosis opnieuw injecteert in een eerder gebruikte injectieplaats, moet men ten minste 8 weken wachten. Er bestaan geen klinische gegevens die het opnieuw injecteren van de maandelijkse dosis op dezelfde plaats ondersteunen. Dit is hoogstwaarschijnlijk geen probleem voor de veiligheid. De beslissing om opnieuw te injecteren op dezelfde plaats, moet ook gebaseerd zijn op het klinisch oordeel van de behandelend arts. De toegediende dosis dient een enkele injectie te zijn en mag niet worden opgedeeld. De dosis mag niet intravasculair (intraveneus), intramusculair of intradermaal (in de huid) worden toegediend (zie rubriek 4.4). Zie rubriek 6.6 voor toedieningsinstructies.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
Ernstige ademhalingsinsufficiëntie
Ernstige leverinsufficiëntie
Acuut alcoholisme of *delirium tremens*

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Toediening

Er dient zorg te worden gedragen dat Buvidal niet onopzettelijk geïnjecteerd wordt. De dosis mag niet intravasculair (intraveneus), intramusculair of intradermaal worden toegediend.

Intravasculair, zoals bij een intraveneuze injectie, zou een risico vormen op ernstig letsel doordat Buvidal een vaste massa wordt wanneer het in contact komt met lichaamsvocht, wat mogelijk letsel aan bloedvaten, occlusie of trombo-embolische voorvallen kan veroorzaken.

Om het risico op oneigenlijk gebruik, misbruik en handel zoveel mogelijk te beperken, dienen gepaste voorzorgsmaatregelen genomen te worden bij het voorschrijven en verstrekken van buprenorfine. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dienen Buvidal direct aan de patiënt toe te dienen. Het product mee naar huis nemen of zelf toedienen door patiënten is niet toegestaan. Elke poging om het depot te verwijderen dient gedurende de hele behandeling gemonitord worden.

Eigenschappen van verlengde afgifte

De eigenschappen van verlengde afgifte van het product dienen bij de behandeling in overweging genomen te worden, inclusief starten en beëindigen (zie rubriek 4.2). Patiënten met gelijktijdig medicijngebruik en/of comorbiditeiten dienen in het bijzonder gemonitord te worden op klachten en verschijnselen van toxiciteit, overdosering of ontwenning veroorzaakt door verhoogde of verlaagde niveaus buprenorfine (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

Ademhalingsdepressie

Een aantal sterfgevallen als gevolg van ademhalingsdepressie werd gemeld bij patiënten die behandeld werden met buprenorfine, in het bijzonder wanneer dit gebruikt werd in combinatie met benzodiazepinen (zie rubriek 4.5) of wanneer buprenorfine niet in overeenstemming met de voorschriftinformatie werd gebruikt. Ook zijn sterfgevallen gemeld die geassocieerd werden met een gelijktijdige toediening van buprenorfine en andere ademhalingsonderdrukkende middelen, zoals alcohol, gabapentinoïden (zoals pregabaline en gabapentine) (zie rubriek 4.5) of andere opioïden. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van buprenorfine bij patiënten met ademhalingsinsufficiëntie (bijvoorbeeld chronische obstructieve longziekte, astma, cor pulmonale,

verminderde ademhalingsreserve, hypoxie, hypercapnie, reeds bestaande ademhalingsdepressie of kyfoscoliose).

Buprenorfine kan ernstige, mogelijk fatale ademhalingsdepressie veroorzaken bij kinderen en niet-opioïdafhankelijke personen die het middel per ongeluk of opzettelijk gebruiken.

Depressie van het centrale zenuwstelsel

Buprenorfine kan slaperigheid veroorzaken, in het bijzonder indien het wordt gebruikt in combinatie met alcohol of met middelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken, zoals benzodiazepines, tranquillizers, sedativa, gabapentinoïden of hypnotica (zie rubriek 4.5 en 4.7).

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

Buprenorfine is een partiële agonist op de mu-opiaatreceptor en chronische toediening kan opioïdverslaving veroorzaken.

Tolerantie, fysieke en psychologische afhankelijkheid en opioïdengebruiksstoornis (*opioid use disorder* (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 (waaronder alcoholgebruiksstoornissen), 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 afgesproken (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 benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van OUD moet overleg met een verslavingspecialist worden overwogen.

Serotoninesyndroom

Gelijktijdige toediening van Buvidal 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.

Hepatitis en hepatische voorvallen

Het wordt aanbevolen voorafgaand aan het starten met de behandeling baseline leverfunctietests en documentatie van de virale hepatitisstatus uit te voeren. Patiënten die positief zijn voor virale hepatitis, gelijktijdig bepaalde andere geneesmiddelen gebruiken (zie rubriek 4.5) en/of die een bestaande leverdisfunctie hebben, lopen een groter risico op leverbeschadiging. Het wordt aanbevolen een regelmatige monitoring van de leverfunctie uit te voeren.

Gevallen van acute leverbeschadiging zijn gemeld bij patiënten die afhankelijk zijn van opioïden, zowel in klinische onderzoeken als in postmarketingrapporten over bijwerkingen met geneesmiddelen die buprenorfine bevatten. Het afwijkingenspectrum varieert van voorbijgaande asymptomatische

verhogingen van hepatische transaminasen tot casusrapporten van cytolytische hepatitis, leverfalen, levernecrose, hepatorenaal syndroom, hepatische encefalopathie en overlijden. In veel gevallen kunnen de aanwezigheid van reeds bestaande leverenzymafwijkingen, genetische ziekte, 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 bevorderende rol hebben. Met deze onderliggende factoren moet rekening worden gehouden voordat buprenorfine 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 er gestopt worden met Buvidal. Mogelijk is verdere monitoring nodig naast de wekelijkse en maandelijkse behandelperiode. Als de behandeling wordt voortgezet, moet de leverfunctie zorgvuldig worden gemonitord.

Versneld optreden van ontwenningsverschijnselen

Bij het starten van behandeling met buprenorfine is het belangrijk alert te zijn op het partiële agonistprofiel van buprenorfine. Buprenorfineproducten hebben versneld ontwenningsverschijnselen veroorzaakt bij patiënten die afhankelijk zijn van opioïden wanneer deze toegediend werden voordat het effect van de agonist, veroorzaakt door recent gebruik of misbruik van opioïden, verdwenen was. Om versneld optreden van ontwenningsverschijnselen te voorkomen, dient inductie plaats te vinden wanneer objectieve klachten en verschijnselen van lichte tot matige ontwenning duidelijk aanwezig zijn (zie rubriek 4.2).

Stopzetting van de behandeling kan resulteren in een ontwenningsyndroom dat een vertraagd begin kan hebben.

Leverinsufficiëntie

Buprenorfine wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever. Patiënten met matige leverinsufficiëntie moeten worden gemonitord op klachten en verschijnselen van versnelde opioïdontwenning, -toxiciteit of -overdosering veroorzaakt door verhoogde buprenorfinespiegels. Buprenorfine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2 en 5.2). De leverfunctie dient regelmatig gecontroleerd te worden tijdens de behandeling. Het gebruik van buprenorfine is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierfalen hopen de metabolieten 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).

QT-verlenging

Voorzichtigheid moet in acht worden genomen bij het tegelijk toedienen van Buvidal met andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, en bij patiënten met een voorgeschiedenis van lang QT-syndroom of andere risicofactoren voor QT-verlenging.

Acute pijnbestrijding

Voor de bestrijding van acute pijn tijdens voortgezet gebruik van Buvidal kan een combinatie van gebruik van opioïden met hoge affiniteit voor de mu-opioïdreceptor (bijv. fentanyl), niet-opioïde analgetica en regionale anesthesie nodig zijn. Titratie van orale of intraveneuze kortwerkende opioïde geneesmiddelen tegen pijn (morfine met onmiddellijke afgifte, oxycodon of fentanyl.) naar het gewenste analgetische effect bij patiënten behandeld met Buvidal behoeft mogelijk hogere doses. Patiënten dienen tijdens de behandeling gemonitord te worden.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van buprenorfine bij kinderen jonger dan 16 jaar zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.2). Vanwege de beperkte gegevens over gebruik bij adolescenten (leeftijd 16 of 17) moeten de patiënten in deze leeftijdsgroep gedurende de behandeling extra zorgvuldig worden gemonitord.

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 opioidendosis te verlagen.

Klasse-effecten

Opioiden kunnen orthostatische hypotensie veroorzaken.

Opioiden kunnen de cerebrospinale vloeistofdruk verhogen, wat toevallen kan veroorzaken. Daarom dienen opioiden met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met hoofdletsel of een intracraniale laesie, patiënten in andere omstandigheden waarin de druk van het hersenvocht toegenomen kan zijn en patiënten met een voorgeschiedenis van stuipen.

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

Opioidgeïnduceerde 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.

Latex

Er wordt geen natuurlijk rubber of latex gebruikt bij de formulering van de naaldbescherming. Niettemin kan de aanwezigheid van verwaarloosbare sporen niet worden uitgesloten en bestaat er daarom een potentieel risico op allergische reacties bij latexgevoelige personen die niet volledig kunnen worden uitgesloten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties met Buvidal uitgevoerd.

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

- naltrexon en nalmeleen: Dit zijn opioidantagonisten die de farmacologische effecten van buprenorfine kunnen blokkeren. Voor patiënten die afhankelijk zijn van opioiden die momenteel behandeld worden met buprenorfine kan naltrexon versneld optreden van verlengde en intense opioidontwenningssymptomen veroorzaken. Voor patiënten die momenteel een behandeling krijgen met naltrexon, kunnen de bedoelde therapeutische effecten van toediening van buprenorfine geblokkeerd worden door naltrexon.
- alcoholische dranken of geneesmiddelen die alcohol bevatten, omdat alcohol het sedatieve effect van buprenorfine versterkt (zie rubriek 4.7).

- benzodiazepinen: Deze combinatie kan dodelijk zijn vanwege centrale ademhalingsdepressie. Daarom moeten de doseringen nauwlettend worden gemonitord en moet deze combinatie worden vermeden in die gevallen waar de kans op een oneigenlijk gebruik bestaat. De patiënten moeten ervoor worden gewaarschuwd dat het erg gevaarlijk is om zelf niet-voorgeschreven benzodiazepinen toe te dienen wanneer dit product wordt gebruikt en dat zij alleen gelijktijdig met dit product benzodiazepinen mogen gebruiken wanneer dit door de arts is opgedragen (zie rubriek 4.4).
- gabapentinoïden: Het gelijktijdige gebruik van Buvidal met gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) kan resulteren in ademhalingsdepressie, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden. Daarom moeten de doseringen nauwlettend worden gemonitord en moet deze combinatie worden vermeden in die gevallen waar de kans op een oneigenlijk gebruik bestaat. Patiënten dienen gewaarschuwd te worden om dit product alleen gelijktijdig te gebruiken met gabapentinoïden volgens de instructies van hun arts (zie rubriek 4.4).
- 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).
- andere centraal dempende middelen: Andere afgeleiden van opioïden (bijv. methadon, analgetica en hoestmiddelen), bepaalde antidepressiva, sedatieve H1-receptorantagonisten, barbituraten, andere anxiolytica dan benzodiazepinen, antipsychotica, clonidine en verwante stoffen. Deze combinaties vergroten de demping van het centrale zenuwstelsel. De verminderde mate van alertheid kan ervoor zorgen dat het besturen van voertuigen en het gebruik van machines gevaarlijk worden (zie rubriek 4.7).
- opioïde analgetica: Het kan moeilijk zijn een adequate pijnstilling te bereiken wanneer een volledige opioïdagonist wordt toegediend aan patiënten die buprenorfine krijgen. De kans bestaat ook 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 (zie rubriek 4.4)
- Buprenorfine wordt primair door CYP3A4 gemetaboliseerd naar norbuprenorfine. Interactie met tegelijk toegediende inducers of remmers zijn vastgesteld in onderzoeken met transmucosale en transdermale buprenorfine. Buprenorfine wordt ook gemetaboliseerd naar buprenorfine-3 β -glucuronide door UGT1A1.
 - CYP3A4-remmers kunnen het metabolisme van buprenorfine remmen, resulterend in de verhoogde C_{max} en AUC van buprenorfine en norbuprenorfine. Buvidal vermijdt first-pass effecten en verwacht wordt dat CYP3A4-remmers (bijv. proteaseremmers zoals ritonavir, nelfinavir of indinavir, of azoolderivaten zoals ketoconazol of itraconazol, of macrolide antibiotica) minder effecten hebben op het metabolisme van buprenorfine wanneer deze tegelijk worden toegediend met Buvidal dan wanneer deze tegelijk worden toegediend met sublinguale buprenorfine. Bij het omschakelen van sublinguale buprenorfine naar Buvidal moeten patiënten mogelijk gemonitord worden om ervoor te zorgen dat de buprenorfineniveaus in het plasma voldoende zijn. Patiënten die al Buvidal krijgen en die een behandeling met CYP3A4-remmers starten, dienen wekelijks te worden behandeld met Buvidal en te worden gemonitord op klachten en verschijnselen van overbehandeling. Omgekeerd geldt dat als een patiënt die tegelijk behandeld wordt met Buvidal en een CYP3A4-remmer, stopt met de behandeling met de CYP3A4-remmer, de patiënt gemonitord moet worden op symptomen van ontwenning (zie rubriek 4.4).
 - CYP3A4-inducers kunnen het metabolisme van buprenorfine induceren, resulterend in verlaagde niveaus van buprenorfine. Buvidal vermijdt first-pass effecten en verwacht wordt dat CYP3A4-inducers (bijv. fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne of rifampicine) minder effecten hebben op het metabolisme van buprenorfine wanneer deze tegelijk worden toegediend met Buvidal dan wanneer deze tegelijk worden toegediend met sublinguale buprenorfine. Bij het omschakelen van sublinguale buprenorfine naar Buvidal moeten patiënten mogelijk gemonitord worden om ervoor te zorgen dat de buprenorfineniveaus in het plasma voldoende zijn. Patiënten die al Buvidal krijgen en die een behandeling met CYP3A4-inducers starten, dienen wekelijks te worden behandeld met Buvidal en te worden gemonitord op klachten en verschijnselen van ontwenning.

Omgekeerd geldt dat als een patiënt die tegelijk behandeld wordt met Buvidal en een CYP3A4-inducer, stopt met de behandeling met de CYP3A4-inducer, de patiënt gemonitord moet worden op symptomen van overbehandeling.

- UGT1A1-remmers kunnen de systemische blootstelling aan buprenorfine beïnvloeden.
- monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers): Mogelijke verergering van de effecten van opioïden, op basis van ervaring met morfine.
- gelijktijdige toediening van buprenorfine met anticholinergica of medicijnen met anticholinergische werking (bijv. tricyclische antidepressiva, antihistaminica, antipsychotica, spierverslappers, anti-Parkinsongeneesmiddelen) kan resulteren in een toename van de anticholinergische bijwerkingen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte gegevens over het gebruik van buprenorfine bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Buprenorfine mag alleen worden gebruikt tijdens de zwangerschap als de potentiële voordelen zwaarder wegen dan het potentiële risico voor de foetus.

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

Vanwege de lange halfwaardetijd van buprenorfine moet worden overwogen gedurende verscheidene dagen na geboorte neonatale monitoring uit te voeren om het risico op ademhalingsdepressie of neonataal abstinentiesyndroom te voorkomen.

Borstvoeding

Buprenorfine/metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk en Buvidal dient met voorzichtigheid gebruikt te worden in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen of beperkte gegevens over de effecten van buprenorfine op vruchtbaarheid bij de mens. Er is geen effect van buprenorfine op vruchtbaarheid waargenomen bij dieren (zie rubriek 5.3).

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

Buprenorfine heeft een geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen wanneer het wordt toegediend bij patiënten die afhankelijk zijn van opioïden. Buprenorfine kan slaperigheid, duizeligheid of verstoord denken veroorzaken, in het bijzonder tijdens de behandelingsinductie en dosisaanpassing. Indien het tegelijk met alcohol of centraal dempende middelen wordt gebruikt, zal het waarschijnlijk een nog sterker effect hebben (zie rubriek 4.4. en 4.5).

De patiënt moet ervoor worden gewaarschuwd niet te rijden of gevaarlijke machines te bedienen tijdens het gebruik van dit geneesmiddel, totdat bekend is hoe dit geneesmiddel van invloed is op de patiënt. De behandelend arts moet een individuele aanbeveling geven.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gerapporteerde bijwerkingen van buprenorfine zijn hoofdpijn, misselijkheid, hyperhidrose, slapeloosheid, abstinentiesyndroom en pijn.

Tabel met lijst van bijwerkingen

In tabel 2 staan bijwerkingen gerapporteerd voor buprenorfine, inclusief Buvidal. De volgende termen en frequenties zijn toegepast: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$) en frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| Tabel 2. Bijwerkingen weergegeven per lichaamssysteem | | | | |
|--|------------------|--|---------------------------------|--------------------------------------|
| Systeem/orgaanklasse | Zeer vaak | Vaak | Soms | Niet bekend |
| Infecties en parasitaire aandoeningen | | Infectie Influenza Faryngitis Rinitis | Cellulitis op de injectieplaats | |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | | Lymfadenopathie | | |
| Immuunsysteemaandoeningen | | Overgevoeligheid | | |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | | Verminderde eetlust | | |
| Psychische stoornissen | Slapeloosheid | Angst Agitatie Depressie Vijandigheid Nervositeit Abnormale gedachten Paranoïdie Medische afhankelijkheid | | Hallucinaties Euforische stemming |
| Zenuwstelselaandoeningen | Hoofdpijn | Slaperigheid Duizeligheid Migraine Paresthesie Syncope Onvrijwillig beven (tremor) Hypertonie Sprakestoornissen | | |
| Oogaandoeningen | | Traanklier-aandoening Mydriasis Miose | | |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen | | | Vertigo | |
| Hartaandoeningen | | Hartkloppingen | | |
| Bloedvataandoeningen | | Vasodilatatie Hypotensie | | |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | | Hoesten Dyspneu Geeuwen Astma Bronchitis | | |
| Maagdarmsstelselaandoeningen | Misselijkheid | Constipatie Braken | | |

| Tabel 2. Bijwerkingen weergegeven per lichaamssysteem | | | | |
|--|---|---|--|--|
| Systeem/orgaanklas | Zeer vaak | Vaak | Soms | Niet bekend |
| | | Buikpijn Winderigheid Dyspepsie Droge mond Diarree Spijverteringsstoornis | | |
| Lever- en galaandoeningen | | | Verhoogde alanine-aminotransferase Verhoogde aspartaat-aminotransferase Verhoogde leverenzymen | |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | | Huiduitslag Pruritus Urticaria | Huidvlekken | Erytheem |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | | Artralgie Rugpijn Myalgie Spierspasmen Pijn in de nek Botpijn | | |
| Nier- en urinewegaandoeningen | | | | Urineretentie |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | | Dysmenorroe | | |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Hyperhidrose Abstinentiesyndroom Pijn | Pijn op de injectieplaats Pruritus op de injectieplaats Erytheem op de injectieplaats Zwelling op de injectieplaats Reactie op de injectieplaats Verharding van de injectieplaats Knobbel op de injectieplaats Perifeer oedeem Asthenie Malaise Pyrexie Koude rillingen Neonataal onthoudingssyndroom Pijn op de borst | Ontsteking van de injectieplaats Blauwe plek op de injectieplaats Netelroos op de injectieplaats | Abces op de injectieplaats Ulceratie op de injectieplaats Necrose op de injectieplaats |
| Onderzoeken | | Afwijkingen bij leverfunctietests | | |
| Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties | | | Duizeligheid bij de verrichting | |

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Reactie op de injectieplaats

Bij het dubbelblinde, fase 3 werkzaamheidsonderzoek werden injectieplaatsgerelateerde bijwerkingen waargenomen bij 36 (16,9%) van de 213 patiënten (5% van de toegediende injecties) in de met Buvidal behandelde groep. De meest voorkomende bijwerkingen waren pijn op de injectieplaats (8,9%), pruritus op de injectieplaats (6,1%) en erytheem op de injectieplaats (4,7%). De reacties op de injectieplaats waren allemaal van lichte of matige ernst en de meeste voorvallen waren van voorbijgaande aard.

Na het op de markt brengen van Buvidal zijn bijwerkingen gerelateerd aan de injectieplaats, zoals abces, ulceratie en necrose, gemeld.

Drugsverslaving

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Symptomen

Een ademhalingsdepressie als gevolg van CZS-depressie is het voornaamste symptoom waarvoor een interventie vereist is in het geval van overdosering van buprenorfine, omdat dit kan leiden tot een ademhalingsstilstand en overlijden. Tot de eerste symptomen van overdosering kunnen ook overmatig zweten, slaperigheid, amblyopie, miose, hypotensie, misselijkheid, braken en/of spraakstoornissen behoren.

Behandeling

Algemene ondersteunende maatregelen moeten worden ingesteld, inclusief een zorgvuldige monitoring van de respiratoire en de cardiale status van de patiënt. Een symptomatische behandeling van de ademhalingsdepressie na standaard intensievecaremaatregelen moeten worden ingesteld. Een doorgankelijke luchtweg en geassisteerde of gecontroleerde ventilatie moeten verzekerd zijn. De patiënt moet worden overgebracht naar een omgeving waarin volledige reanimatiefaciliteiten aanwezig zijn. Als de patiënt braakt, moeten voorzorgsmaatregelen worden genomen om inademing te voorkomen. Het gebruik van een opioïdantagonist (d.w.z. naloxon) wordt aanbevolen, ondanks het geringe effect dat dit kan hebben bij het omkeren van de ademhalingsymptomen van buprenorfine in vergelijking met de effecten ervan op volledige-agonisten-opioïden.

Er moet rekening worden gehouden met de lange werkingsduur van buprenorfine en de verlengde afgifte van Buvidal bij het bepalen van de duur van de behandeling die nodig is voor het omkeren van de effecten van een overdosis (zie rubriek 4.4). Naloxon kan sneller worden geklaard dan buprenorfine, waardoor eerder beheerste symptomen van een buprenorfine-overdosering kunnen terugkomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige middelen werkzaam op het zenuwstelsel, middelen bij opioïdverslaving, ATC-code: N07BC01

Werkingsmechanisme

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

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

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid en veiligheid van Buvidal bij de behandeling van afhankelijkheid van opioïden werden vastgesteld in een gerandomiseerd, dubbelblind, dubbelplacebo, actief gecontroleerd fase 3-kernonderzoek met flexibele doses bij patiënten met matige tot ernstige afhankelijkheid van opioïden. In dit onderzoek werden 428 patiënten gerandomiseerd naar een van twee behandelingsgroepen. Patiënten in de Buvidalgroep (n = 213) kregen wekelijkse injecties (16 mg tot 32 mg) gedurende de eerste 12 weken, gevolgd door maandelijkse injecties (64 mg tot 160 mg) gedurende de laatste 12 weken, plus dagelijkse doses sublinguale placebotabletten gedurende de volledige behandelingsperiode. Patiënten in de sublinguale buprenorfine-/naloxongroep (n = 215) kregen wekelijkse placebo-injecties gedurende de eerste 12 weken en maandelijkse placebo-injecties gedurende de laatste 12 weken, plus dagelijkse sublinguale buprenorfine-/naloxontabletten gedurende de gehele behandelingsperiode (8 mg tot 24 mg gedurende de eerste 12 weken en 8 mg tot 32 mg gedurende de laatste 12 weken). Gedurende de 12 weken met maandelijkse injecties, konden de patiënten in beide groepen één aanvullende wekelijkse dosis van 8 mg Buvidal per maand krijgen, indien nodig. Patiënten kwamen naar 12 wekelijkse bezoeken gedurende de eerste 12 weken en 6 bezoeken gedurende de laatste 12 weken (3 geplande maandelijkse bezoeken en 3 willekeurige urinetoxicologiebezoeken). Bij elk bezoek werden werkzaamheids- en veiligheidsuitkomsten beoordeeld.

Van de 428 gerandomiseerde patiënten voltooide 69,0% (147/213) van de patiënten in de groep behandeld met Buvidal en 72,6% (156/215) van de patiënten in de groep behandeld met sublinguale buprenorfine/naloxon de behandeling van 24 weken.

Het onderzoek voldeed aan het primaire eindpunt van non-inferioriteit in gemiddeld percentage van urinemonsters negatief voor illegale opioïden gedurende behandelingsweken 1 tot 24 voor de Buvidalgroep vergeleken met de sublinguale buprenorfine-/naloxongroep (tabel 3).

Er werd voldaan aan superioriteit van Buvidal ten opzichte van sublinguale buprenorfine/naloxon (vooraf gespecificeerde testvolgorde) voor het secundaire eindpunt cumulatieve distributiefunctie (CDF) voor percentage van urinemonsters negatief voor opioïden gedurende behandelingsweken 4 tot 24 (tabel 3).

| Tabel 3. Werkzaamheidsvariabelen in een gerandomiseerd, dubbelblind, dubbelplacebo, actief gecontroleerd, fase 3-kernonderzoek met flexibele doses bij patiënten met matige tot ernstige afhankelijkheid van opioïden | | | | | |
|--|-----------------------|----------------|------------------|--|--------------------|
| Werkzaamheidsvariabele | Statistiek | Buvidal | SL BPN/NX | Behandelingsverschil (%)^a (95% BI) | P-waarde |
| Percentage urinemonsters negatief voor illegale opioïden | N | 213 | 215 | | |
| | LS gemiddeld (%) (SE) | 35,1 (2,48) | 28,4 (2,47) | 6,7 | <0,001 |
| | 95% BI | 30,3 – 40,0 | 23,5 - 33,3 | -0,1 - 13,6 | |
| CDF van percentage van urinemonsters negatief voor illegale opioïden gedurende weken 4-24 | N | 213 | 215 | | |
| | Mediaan | 26,7 | 6,7 | - | 0,008 ^b |

CDF = cumulatieve distributiefunctie, BI = betrouwbaarheidsinterval, LS = kleinstekwadratenmethode (least squares); SE = standaard fout (standard error), SL BPN/NX = sublinguale buprenorfine/naloxon

^a Verschil = Buvidal - SL BPN/NX.

^b De p-waarde was voor superioriteit

Er werd een langlopend, open-label, fase 3-veiligheidsonderzoek uitgevoerd met flexibele wekelijkse en maandelijkse doseringen Buvidal gedurende 48 weken. In het onderzoek werden in totaal 227 patiënten ingeschreven met matige tot ernstige afhankelijkheid van opioïden, van wie 190 patiënten waren overgezet van sublinguale buprenorfine (met of zonder naloxon) en 37 patiënten niet eerder behandeld waren met buprenorfine. Gedurende de behandelingsperiode van 48 weken konden patiënten wisselen tussen wekelijkse en maandelijkse injecties met Buvidal en tussen doseringen (8 mg tot 32 mg Buvidal per week en 64 mg tot 160 mg Buvidal per maand) naar het klinisch oordeel van de arts.

Voor patiënten die waren overgezet van sublinguale buprenorfine was het percentage patiënten met urinemonsters negatief voor illegale opioïden 78,8% bij de baseline en 84,0% aan het einde van de behandelingsperiode van 48 weken. Voor patiënten die niet eerder werden behandeld, was het percentage patiënten met urinemonsters negatief voor illegale opioïden 0,0% bij de baseline en 63,0% aan het einde van de behandelingsperiode van 48 weken. In totaal voltooiden 156 patiënten (68,7%) de behandelingsperiode van 48 weken.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Wekelijks Buvidal

Absorptie

Na injectie stijgt de plasmaconcentratie van buprenorfine met een mediane tijd tot maximale plasmaconcentratie (t_{max}) van ongeveer 24 uur. Buvidal heeft volledige absolute biologische beschikbaarheid. Steady-state blootstelling wordt bereikt bij de vierde wekelijkse dosis.

Dosissevenredige verhogingen in blootstelling worden waargenomen bij het dosisinterval 8 mg tot 32 mg.

Distributie

Het gemiddelde schijnbare distributievolume voor buprenorfine is ongeveer 1900 l. Buprenorfine is ongeveer 96% eiwitgebonden, primair aan alfa- en bètaglobuline.

Biotransformatie en eliminatie

Buprenorfine wordt oxidatief gemetaboliseerd door 14-N-dealkylering naar N-desalkyl-buprenorfine (ook bekend als norbuprenorfine) via cytochroom P450 CYP3A4 en door glucuroconjugatie van de oudermolecuul en de gedealkyleerde metaboliet. Norbuprenorfine is een μ -opioïde agonist met een zwakke intrinsieke activiteit.

Subcutane toediening van Buvidal resulteert in significant lagere plasmaconcentraties van de norbuprenorfinemetaboliet vergeleken met toediening van sublinguale buprenorfine, vanwege vermijding van het first-passmetabolisme.

Eliminatie van buprenorfine uit Buvidal is beperkt door de afgiftesnelheid met een terminale halfwaardetijd variërend van 3 tot 5 dagen.

Buprenorfine wordt primair uitgescheiden via de feces door middel van galexcretie van de glucurogeconjugeerde metabolieten (70%) en de rest wordt via de urine uitgescheiden. De totale klaring van buprenorfine is ongeveer 68 l/u.

Speciale populaties

Ouderen

Er zijn geen farmacokinetische gegevens over gebruik bij ouderen (> 65 jaar) beschikbaar.

Nierinsufficiëntie

Eliminatie via de nieren speelt een relatief kleine rol ($\approx 30\%$) in de totale klaring van buprenorfine. Op basis van de nierfunctie is geen dosisaanpassing nodig, maar voorzichtigheid wordt aanbevolen bij het doseren van patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Leverinsufficiëntie

Tabel 4 vat de resultaten van een klinisch onderzoek samen waarin de blootstelling na toediening van een 2,0/0,5 mg sublinguale tablet buprenorfine/naloxon tablet aan gezonde proefpersonen en aan proefpersonen met verschillende maten van leverinsufficiëntie.

| Tabel 4. Effect op leverinsufficiëntie (verandering ten opzichte van gezonde proefpersonen) op farmacokinetische parameters van buprenorfine na sublinguale toediening van buprenorfine/naloxon (2,0/0,5 mg) aan gezonde proefpersonen, en aan proefpersonen met variërende maten van leverinsufficiëntie | | | |
|--|---|---|---|
| Farmacokinetische parameters | 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-voudige toename | 1,1-voudige toename | 1,7-voudige toename |
| AUC _{laatste} | Vergelijkbaar met controle | 1,6-voudige toename | 2,8-voudige toename |

In totaal steeg de buprenorfineblootstelling in plasma ongeveer 3-voudig bij proefpersonen met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2, 4.3 en 4.4).

Pediatrische patiënten

Er zijn geen farmacokinetische gegevens uit de pediatrie (patiënten jonger dan 18 jaar) beschikbaar. Gegevens over gesimuleerde blootstelling aan buprenorfine bij adolescenten van 16 jaar tonen een lagere C_{\max} en AUC aan dan de waarden waargenomen bij volwassenen bij wekelijkse en maandelijks toediening van Buvidal.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute toxiciteit van buprenorfine werd vastgesteld bij muizen en ratten na orale en parenterale (intraveneuze, intraperitoneale) toediening. Ongewenste effecten werden gebaseerd op de bekende farmacologische activiteit van buprenorfine.

Buprenorfine toonde lage weefsel- en biochemische toxiciteiten toen beagles een maand subcutaan gedoseerd werden, resusapen oraal gedurende een maand en ratten en bavianen intramusculair gedurende zes maanden.

Uit teratologie- en reproductietoxiciteitsonderzoeken bij ratten en konijnen via intramusculaire toediening bleek dat buprenorfine niet embryotoxisch of teratogeen is en geen duidelijke effecten heeft op de mogelijkheid om te zogen. Bij ratten waren er geen negatieve effecten op de vruchtbaarheid of algemene reproductieve functies.

Chronische toxiciteitsonderzoeken bij ratten en honden naar het vehikel dat gebruikt wordt voor Buvidal toonden geen speciale gevaren voor mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Fosfatidylcholine uit soja
Glyceroldioleaat
Ethanol watervrij

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een voorgevulde spuit van 1 ml (glas, type I) met plunjerstop (met fluoropolymeer bekleed bromobutylrubber) met naald (½ inch, 23 gauge, 12 mm) en naaldbescherming (styreen butadiëenrubber). De voorgevulde spuit wordt gemonteerd in een veiligheidsapparaat ter voorkoming van prikken na de injectie. De naaldbescherming van de veiligheidsspuit kan rubberlatex bevatten.

Verpakkingsgrootten

Verpakking bevat 1 voorgevulde spuit met stop, naald, naaldbescherming, veiligheidsapparaat en 1 plunjerstaafje.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Belangrijke informatie

- Het middel dient te worden toegediend in subcutaan weefsel.
- Intravasculaire, intramusculaire en intradermale toediening moet voorkomen worden.
- Mag niet gebruikt worden als de veiligheidsnaald gebroken is of de verpakking beschadigd is.

- De naaldbescherming van de spuit kan rubberlatex bevatten, wat allergische reacties kan veroorzaken bij mensen met een latexallergie.
- Behandel de veiligheidsspuut voorzichtig om een prikaccident te voorkomen. De veiligheidsspuut bevat een veiligheidsapparaat ter beveiliging van de naald dat activeert na de injectie. Haal het dopje niet van de veiligheidsspuut totdat u klaar bent om te injecteren. Probeer het dopje nooit terug op de naald te doen nadat dit eraf is gehaald.
- Gooi de gebruikte veiligheidsnaald direct na gebruik weg. Gebruik de veiligheidsspuut niet opnieuw.

Raadpleeg de bijsluiter voor de volledige gebruiksaanwijzing.

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

Camurus AB
Idea Science Park
SE-223 70 Lund, Zweden
medicalinfo@camurus.com

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

Buvidal met verlengde afgifte oplossing voor injectie (wekelijks)

EU/1/18/1336/001 [8 mg buprenorfine/0,16 ml]

EU/1/18/1336/002 [16 mg buprenorfine/0,32 ml]

EU/1/18/1336/003 [24 mg buprenorfine/0,48 ml]

EU/1/18/1336/004 [32 mg buprenorfine/0,64 ml]

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 november 2018

Datum van laatste verlenging: 26 juli 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Buvidal 64 mg oplossing voor injectie met verlengde afgifte
Buvidal 96 mg oplossing voor injectie met verlengde afgifte
Buvidal 128 mg oplossing voor injectie met verlengde afgifte
Buvidal 160 mg oplossing voor injectie met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Buvidal 64 mg oplossing voor injectie met verlengde afgifte
Elke voorgevulde spuit bevat 64 mg buprenorfine

Buvidal 96 mg oplossing voor injectie met verlengde afgifte
Elke voorgevulde spuit bevat 96 mg buprenorfine

Buvidal 128 mg oplossing voor injectie met verlengde afgifte
Elke voorgevulde spuit bevat 128 mg buprenorfine

Buvidal 160 mg oplossing voor injectie met verlengde afgifte
Elke voorgevulde spuit bevat 160 mg buprenorfine

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie met verlengde afgifte.
Geelachtige tot gele heldere vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van een verslaving aan opioïden, binnen het kader van medische, sociale en psychologische behandeling. Behandeling is bedoeld voor gebruik bij volwassenen en jongeren in de leeftijd van 16 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Toediening van Buvidal is voorbehouden aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg. De behandeling moet worden gestart door en blijvend onder toezicht staan van een arts die ervaring heeft met de behandeling van verslaving aan opioïden. Er dienen gepaste voorzorgsmaatregelen genomen te worden bij het voorschrijven en verstrekken van buprenorfine, zoals opvolgingsbezoeken van de patiënt met klinische bewaking volgens de behoefte van de patiënt. Het product mee naar huis nemen of zelf toedienen door patiënten is niet toegestaan.

Voorzorgsmaatregelen die genomen moeten worden voor aanvang van de behandeling

Om versneld optreden van ontwenningsverschijnselen te voorkomen, dient behandeling met Buvidal gestart te worden wanneer er objectieve en duidelijke tekenen van lichte tot matige ontwenningsverschijnselen zijn (zie rubriek 4.4). Er moet aandacht worden besteed aan het type opioïde dat gebruikt werd (of deze opioïde lang- of kortwerkend is), tijd sinds het laatste opioïdgebruik en wat de mate van verslaving is.

- Voor patiënten die heroïne of kortwerkende opioïden gebruiken, dient de eerste dosis Buvidal niet te worden toegediend voordat er 6 uur is verstreken sinds de patiënt voor het laatst opioïden gebruikte.
- Voor patiënten die methadon krijgen, dient de dosis methadon verminderd te worden tot een maximum van 30 mg/dag voordat gestart wordt met de behandeling met Buvidal. Het mag niet toegediend worden tot er minstens 24 uur is verstreken sinds de patiënt voor het laatst dosis methadon kreeg. Buvidal kan ontweningsverschijnselen triggeren bij patiënten die afhankelijk zijn van methadon.

Dosering

Aanvang van behandeling bij patiënten die nog geen buprenorfine ontvangen

Patiënten die niet eerder zijn blootgesteld aan buprenorfine dienen een sublinguale dosis buprenorfine van 4 mg te krijgen en een uur geobserveerd te worden voor de eerste toediening van wekelijkse Buvidal, om verdraagbaarheid van buprenorfine te bevestigen.

De aanbevolen startdosis Buvidal is 16 mg met een of twee extra doses van 8 mg met een tussentijd van minimaal 1 dag, naar een doeldosis van 24 mg of 32 mg gedurende de eerste week van de behandeling. De aanbevolen dosis van de tweede week van de behandeling is de totale dosis die is toegediend in de startweek.

Behandeling met maandelijkse Buvidal kan gestart worden na de start van de behandeling met wekelijkse Buvidal, in overeenstemming met de dosisconversie in tabel 1 zodra patiënten stabiel zijn op de wekelijkse behandeling (vier weken of meer, wanneer praktisch mogelijk).

Overschakelen van sublinguale buprenorfineproducten naar Buvidal

Patiënten die behandeld worden met sublinguale buprenorfine kunnen direct omgezet worden naar wekelijkse of maandelijkse Buvidal, startend op de dag na de laatste dagelijkse sublinguale behandelingsdosis buprenorfine, in overeenstemming met de doseringsaanbevelingen in tabel 1. Tijdens de doseringsperiode na de overgang is nauwlettende monitoring van patiënten aan te bevelen.

| Tabel 1. Conventionele dagelijkse sublinguale behandelingsdoses buprenorfine en aanbevolen overeenkomende doses wekelijkse en maandelijkse Buvidal | | |
|---|---------------------------------|-----------------------------------|
| Dosis dagelijkse sublinguale buprenorfine* | Dosis wekelijkse Buvidal | Dosis maandelijkse Buvidal |
| 2-6 mg | 8 mg | |
| 8-10 mg | 16 mg | 64 mg |
| 12-16 mg | 24 mg | 96 mg |
| 18-24 mg | 32 mg | 128 mg |
| 26-32 mg | | 160 mg |

De patiënt kan direct worden overgeschakeld van sublinguale buprenorfine 26-32 mg naar maandelijkse Buvidal 160 mg, met nauwlettende controle tijdens de toedieningsperiode na de overschakeling.

De dosis buprenorfine in mg kan verschillen tussen sublinguale producten, wat bij elk apart product in overweging genomen dient te worden. De farmacokinetische eigenschappen van Buvidal worden beschreven in rubriek 5.2.

Onderhoudsbehandeling en dosisaanpassingen

Buvidal kan wekelijks of maandelijks toegediend worden. Doses kunnen verhoogd of verlaagd worden en patiënten kunnen omgezet worden tussen wekelijkse en maandelijkse producten volgens de behoeften van individuele patiënten en naar klinisch oordeel van de behandelend arts volgens de aanbevelingen in tabel 1. Nadat ze zijn overgezet, hebben patiënten mogelijk nauwlettender monitoring nodig. Beoordeling van langetermijnbehandeling is gebaseerd op gegevens van 48 weken.

Aanvullende dosering

Een maximale eenmalige aanvullende dosis van 8 mg Buvidal kan toegediend worden bij een ongepland bezoek tussen regelmatige wekelijkse en maandelijkse doses, op basis van de tijdelijke behoeften van individuele patiënten.

De maximale wekelijkse dosis voor patiënten die op een wekelijkse behandeling met Buvidal staan, is 32 mg met een aanvullende dosis van 8 mg. De maximale maandelijkse dosis voor patiënten die op een maandelijkse behandeling met Buvidal staan, is 160 mg.

Gemiste doses

Om te voorkomen dat dosissen worden gemist, mag de wekelijkse dosis maximaal 2 dagen voor of na het wekelijkse tijdstip toegediend worden, en de maandelijkse dosis mag tot 1 week voor of na het maandelijkse tijdstip toegediend worden.

Als een dosis wordt overgeslagen, moet de volgende dosis zo snel mogelijk worden toegediend.

Behandeldoelen en beëindiging van de behandeling

Voordat de behandeling met Buvidal wordt gestart, moeten de behandeldoelen samen met de patiënt worden overeengekomen. Indien de behandeling met Buvidal wordt beëindigd, moet rekening worden gehouden met de kenmerken van de verlengde afgifte en kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om ontwenningsverschijnselen te voorkomen (zie rubriek 4.4). Als de patiënt wordt overgezet van behandeling met sublinguale buprenorfine dient dit één week na de laatste wekelijkse dosis of één maand na de maandelijkse dosis Buvidal gedaan te worden volgens de aanbevelingen in tabel 1.

Speciale populaties

Ouderen

De werkzaamheid en veiligheid van buprenorfine bij mensen > 65 jaar zijn niet vastgesteld. Er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Over het algemeen is de aanbevolen dosis voor oudere patiënten met een normale nierfunctie hetzelfde als voor jongvolwassen patiënten met een normale nierfunctie. Omdat oudere patiënten echter een verminderde nier-/leverfunctie kunnen hebben, zijn dosisaanpassingen mogelijk nodig (zie hieronder).

Leverinsufficiëntie

Buprenorfine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is het gebruik van buprenorfine gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Nierinsufficiëntie

Bij mensen met nierinsufficiëntie is een wijziging van de buprenorfine-dosis niet vereist. Bij het doseren van 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 bij kinderen en jongeren tot 16 jaar zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.4). Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Buvidal is alleen bedoeld voor subcutane toediening. Het dient langzaam en volledig geïnjecteerd te worden in het subcutane weefsel van verschillende gebieden (billen, dij, buik of bovenarm), mits daar voldoende subcutaan weefsel is. Elk gebied kan meerdere injectieplaatsen hebben. Injectieplaatsen dienen geroteerd te worden zowel voor wekelijkse als voor maandelijkse injecties. Voordat men de wekelijkse dosis opnieuw injecteert in een eerder gebruikte injectieplaats, moet men ten minste 8 weken wachten. Er bestaan geen klinische gegevens die het opnieuw injecteren van de maandelijkse dosis op dezelfde plaats ondersteunen. Dit is hoogstwaarschijnlijk geen probleem voor de veiligheid.

De beslissing om opnieuw te injecteren op dezelfde plaats, moet ook gebaseerd zijn op het klinisch oordeel van de behandelend arts. De toegediende dosis dient een enkele injectie te zijn en mag niet worden opgedeeld. De dosis mag niet intravascuair (intraveneus), intramusculair of intradermaal (in de huid) worden toegediend (zie rubriek 4.4). Zie rubriek 6.6 voor toedieningsinstructies.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
Ernstige ademhalingsinsufficiëntie
Ernstige leverinsufficiëntie
Acuut alcoholisme of *delirium tremens*

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Toediening

Er dient zorg te worden gedragen dat Buvidal niet onopzettelijk geïnjecteerd wordt. De dosis mag niet intravascuair (intraveneus), intramusculair of intradermaal worden toegediend.

Intravascuair, zoals bij een intraveneuze injectie, zou een risico vormen op ernstig letsel doordat Buvidal een vaste massa wordt wanneer het in contact komt met lichaamsvocht, wat mogelijk letsel aan bloedvaten, occlusie of trombo-embolische voorvallen kan veroorzaken.

Om het risico op oneigenlijk gebruik, misbruik en handel zoveel mogelijk te beperken, dienen gepaste voorzorgsmaatregelen genomen te worden bij het voorschrijven en verstrekken van buprenorfine. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dienen Buvidal direct aan de patiënt toe te dienen. Het product mee naar huis nemen of zelf toedienen door patiënten is niet toegestaan. Elke poging om het depot te verwijderen dient gedurende de hele behandeling gemonitord worden.

Eigenschappen van verlengde afgifte

De eigenschappen van verlengde afgifte van het product dienen bij de behandeling in overweging genomen te worden, inclusief starten en beëindigen (zie rubriek 4.2). Patiënten met gelijktijdig medicijngebruik en/of comorbiditeiten dienen in het bijzonder gemonitord te worden op klachten en verschijnselen van toxiciteit, overdosering of ontwenning veroorzaakt door verhoogde of verlaagde niveaus buprenorfine (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

Ademhalingsdepressie

Een aantal sterfgevallen als gevolg van ademhalingsdepressie werd gemeld bij patiënten die behandeld werden met buprenorfine, in het bijzonder wanneer dit gebruikt werd in combinatie met benzodiazepinen (zie rubriek 4.5) of wanneer buprenorfine niet in overeenstemming met de voorschrijfinformatie werd gebruikt. Ook zijn sterfgevallen gemeld die geassocieerd werden met een gelijktijdige toediening van buprenorfine en andere ademhalingonderdrukkende middelen, zoals alcohol, gabapentinoïden (zoals pregabaline en gabapentine) (zie rubriek 4.5) of andere opioïden. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van buprenorfine bij patiënten met ademhalingsinsufficiëntie (bijvoorbeeld chronische obstructieve longziekte, astma, cor pulmonale, verminderde ademhalingsreserve, hypoxie, hypercapnie, reeds bestaande ademhalingsdepressie of kyfoscoliose).

Buprenorfine kan ernstige, mogelijk fatale ademhalingsdepressie veroorzaken bij kinderen en niet-opioïdafhankelijke personen die het middel per ongeluk of opzettelijk gebruiken.

Depressie van het centrale zenuwstelsel

Buprenorfine kan slaperigheid veroorzaken, in het bijzonder indien het wordt gebruikt in combinatie met alcohol of met middelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken zoals benzodiazepines, tranquillizers, sedativa, gabapentinoïden of hypnotica (zie rubriek 4.5 en 4.7).

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

Buprenorfine is een partiële agonist op de mu-opiaatreceptor en chronische toediening kan opioïdverslaving veroorzaken.

Tolerantie, fysieke en psychologische afhankelijkheid en opioïdengebruiksstoornis (*opioid use disorder* (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 middelenmisbruikstoornissen (waaronder alcoholgebruikstoornissen), 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 afgesproken (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 benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van OUD moet overleg met een verslavingspecialist worden overwogen.

Serotoninesyndroom

Gelijktijdige toediening van Buvidal 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.

Hepatitis en hepatische voorvallen

Het wordt aanbevolen voorafgaand aan het starten met de behandeling baseline leverfunctietests en documentatie van de virale hepatitisstatus uit te voeren. Patiënten die positief zijn voor virale hepatitis, gelijktijdig bepaalde andere geneesmiddelen gebruiken (zie rubriek 4.5) en/of die een bestaande leverdisfunctie hebben, lopen een groter risico op leverbeschadiging. Het wordt aanbevolen een regelmatige monitoring van de leverfunctie uit te voeren.

Gevallen van acute leverbeschadiging zijn gemeld bij patiënten die afhankelijk zijn van opioïden, zowel in klinische onderzoeken als in postmarketingrapporten over bijwerkingen met geneesmiddelen die buprenorfine bevatten. Het afwijkingenspectrum varieert van voorbijgaande asymptomatische verhogingen van hepatische transaminasen tot casusrapporten van cytolytische hepatitis, leverfalen, levernecrose, hepatorenaal syndroom, hepatische encefalopathie en overlijden. In veel gevallen kunnen de aanwezigheid van reeds bestaande leverenzymafwijkingen, genetische ziekte, 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 bevorderende rol hebben. Met deze onderliggende factoren moet rekening worden gehouden voordat

buprenorfine 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 er gestopt worden met Buvidal. Mogelijk is verdere monitoring nodig naast de wekelijkse en maandelijkse behandelperiode. Als de behandeling wordt voortgezet, moet de leverfunctie zorgvuldig worden gemonitord.

Versneld optreden van ontwenningsverschijnselen

Bij het starten van behandeling met buprenorfine is het belangrijk alert te zijn op het partiële agonistprofiel van buprenorfine. Buprenorfineproducten hebben versneld ontwenningsverschijnselen veroorzaakt bij patiënten die afhankelijk zijn van opioïden wanneer deze toegediend werden voordat het effect van de agonist, veroorzaakt door recent gebruik of misbruik van opioïden, verdwenen was. Om versneld optreden van ontwenningsverschijnselen te voorkomen, dient inductie plaats te vinden wanneer objectieve klachten en verschijnselen van lichte tot matige ontwenning duidelijk aanwezig zijn (zie rubriek 4.2).

Stopzetting van de behandeling kan resulteren in een ontwenningsyndroom dat een vertraagd begin kan hebben.

Leverinsufficiëntie

Buprenorfine wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever. Patiënten met matige leverinsufficiëntie moeten worden gemonitord op klachten en verschijnselen van versnelde opioïdontwenning, -toxiciteit of -overdosering veroorzaakt door verhoogde buprenorfinespiegels. Buprenorfine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2 en 5.2). De leverfunctie dient regelmatig gecontroleerd te worden tijdens de behandeling. Het gebruik van buprenorfine is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierfalen hopen de metabolieten 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).

QT-verlenging

Voorzichtigheid moet in acht worden genomen bij het tegelijk toedienen van Buvidal met andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, en bij patiënten met een voorgeschiedenis van lang QT-syndroom of andere risicofactoren voor QT-verlenging.

Acute pijnbestrijding

Voor de bestrijding van acute pijn tijdens voortgezet gebruik van Buvidal, kan een combinatie van gebruik van opioïden met hoge affiniteit voor de mu-opioïdreceptor (bijv. fentanyl), niet-opioïde analgetica en regionale anesthesie nodig zijn. Titratie van orale of intraveneuze kortwerkende opioïde geneesmiddelen tegen pijn (morphine met onmiddellijke afgifte, oxycodon of fentanyl.) naar het gewenste analgetische effect bij patiënten behandeld met Buvidal behoeft mogelijk hogere doses. Patiënten dienen tijdens de behandeling gemonitord te worden.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van buprenorfine bij kinderen jonger dan 16 jaar zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.2). Vanwege de beperkte gegevens over gebruik bij adolescenten (leeftijd 16 of 17) moeten de patiënten in deze leeftijdsgroep gedurende de behandeling extra zorgvuldig worden gemonitord.

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

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

Klasse-effecten

Opioïden kunnen orthostatische hypotensie veroorzaken.

Opioïden kunnen de cerebrospinale vloeistofdruk verhogen, wat toevallen kan veroorzaken. Daarom dienen opioïden met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met hoofdletsel of een intracraniale laesie, patiënten in andere omstandigheden waarin de druk van het hersenvocht toegenomen kan zijn en patiënten met een voorgeschiedenis van stuipen.

Opioïden dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met hypotensie, prostaathypertrofie of urethrastricture.

Opioïdgeïnduceerde 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.

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

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

Latex

Er wordt geen natuurlijk rubber of latex gebruikt bij de formulering van de naaldbescherming. Niettemin kan de aanwezigheid van verwaarloosbare sporen niet worden uitgesloten en bestaat er daarom een potentieel risico op allergische reacties bij latexgevoelige personen die niet volledig kunnen worden uitgesloten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties met Buvidal uitgevoerd.

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

- naltrexon en nalmefeen: Dit zijn opioïdantagonisten die de farmacologische effecten van buprenorfine kunnen blokkeren. Voor patiënten die afhankelijk zijn van opioïden die momenteel behandeld worden met buprenorfine kan naltrexon versneld optreden van verlengde en intense opioïdontwenningsverschijnselen veroorzaken. Voor patiënten die momenteel een behandeling krijgen met naltrexon, kunnen de bedoelde therapeutische effecten van toediening van buprenorfine geblokkeerd worden door naltrexon.
- alcoholische dranken of geneesmiddelen die alcohol bevatten, omdat alcohol het sedatieve effect van buprenorfine versterkt (zie rubriek 4.7).
- benzodiazepinen: Deze combinatie kan dodelijk zijn vanwege de centrale ademhalingsdepressie. Daarom moeten de doseringen nauwlettend worden gemonitord en moet deze combinatie worden vermeden in die gevallen waar de kans op een oneigenlijk gebruik bestaat. De patiënten moeten ervoor worden gewaarschuwd dat het erg gevaarlijk is om zelf niet-voorgeschreven benzodiazepinen toe te dienen wanneer dit product wordt gebruikt en dat zij alleen gelijktijdig met dit product benzodiazepinen mogen gebruiken wanneer dit door de arts is opgedragen (zie rubriek 4.4).
- gabapentinoïden: Het gelijktijdige gebruik van Buvidal met gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) kan resulteren in ademhalingsdepressie, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden. Daarom moeten de doseringen nauwlettend worden gemonitord en moet deze

combinatie worden vermeden in die gevallen waar de kans op een oneigenlijk gebruik bestaat. Patiënten dienen gewaarschuwd te worden om dit product alleen gelijktijdig te gebruiken met gabapentinoïden volgens de instructies van hun arts (zie rubriek 4.4).

- 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).
- andere centraal dempende middelen: Andere afgeleiden van opioïden (bijv. methadon, analgetica en hoestmiddelen), bepaalde antidepressiva, sedatieve H1-receptorantagonisten, barbituraten, andere anxiolytica dan benzodiazepinen, antipsychotica, clonidine en verwante stoffen. Deze combinaties vergroten de demping van het centrale zenuwstelsel. De verminderde mate van alertheid kan ervoor zorgen dat het besturen van voertuigen en het gebruik van machines gevaarlijk worden (zie rubriek 4.7).
- opioïde analgetica: Het kan moeilijk zijn een adequate pijnstilling te bereiken wanneer een volledige opioïdagonist wordt toegediend aan patiënten die buprenorfine krijgen. De kans bestaat ook 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 (zie rubriek 4.4)
- Buprenorfine wordt primair door CYP3A4 gemetaboliseerd naar norbuprenorfine. Interactie met tegelijk toegediende inducers of remmers zijn vastgesteld in onderzoeken met transmucosale en transdermale buprenorfine. Buprenorfine wordt ook gemetaboliseerd naar buprenorfine-3 β -glucuronide door UGT1A1.
 - CYP3A4-remmers kunnen het metabolisme van buprenorfine remmen, resulterend in de verhoogde C_{max} en AUC van buprenorfine en norbuprenorfine. Buvidal vermijdt first-pass effecten en verwacht wordt dat CYP3A4-remmers (bijv. proteaseremmers zoals ritonavir, nelfinavir of indinavir, of azoolderivaten zoals ketoconazol of itraconazol of macrolide antibiotica) minder effecten hebben op het metabolisme van buprenorfine wanneer deze tegelijk worden toegediend met Buvidal dan wanneer deze tegelijk worden toegediend met sublinguale buprenorfine. Bij het omschakelen van sublinguale buprenorfine naar Buvidal moeten patiënten mogelijk gemonitord worden om ervoor te zorgen dat de buprenorfineniveaus in het plasma voldoende zijn. Patiënten die al Buvidal krijgen en die een behandeling met CYP3A4-remmers starten, dienen wekelijks behandeld te worden met Buvidal en te worden gemonitord op klachten en verschijnselen van overbehandeling. Omgekeerd geldt dat als een patiënt die tegelijk behandeld wordt met Buvidal en een CYP3A4-remmer, stopt met de behandeling met de CYP3A4-remmer, de patiënt gemonitord moet worden op symptomen van ontwenning (zie rubriek 4.4).
 - CYP3A4-inducers kunnen het metabolisme van buprenorfine induceren, resulterend in verlaagde niveaus van buprenorfine. Buvidal vermijdt first-pass effecten en verwacht wordt dat CYP3A4 inducers (bijv. fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne of rifampicine) minder effecten hebben op het metabolisme van buprenorfine wanneer deze tegelijk worden toegediend met Buvidal dan vergeleken met wanneer deze tegelijk worden toegediend met sublinguale buprenorfine. Bij het omschakelen van sublinguale buprenorfine naar Buvidal moeten patiënten mogelijk gemonitord worden om ervoor te zorgen dat de buprenorfineniveaus in het plasma voldoende zijn. Patiënten die al Buvidal krijgen en die een behandeling met CYP3A4-inducers starten, dienen wekelijks te worden behandeld met Buvidal en te worden gemonitord op klachten en verschijnselen van ontwenning. Omgekeerd geldt dat als een patiënt die tegelijk behandeld wordt met Buvidal en een CYP3A4-inducer, stopt met de behandeling met de CYP3A4-inducer, de patiënt gemonitord moet worden op symptomen van overbehandeling.
 - UGT1A1-remmers kunnen de systemische blootstelling van buprenorfine beïnvloeden.
- monoamine-oxidaseremmers (MAO-remmers): Mogelijke verergering van de effecten van opioïden, op basis van ervaring met morfine.
- gelijktijdige toediening van buprenorfine met anticholinergica of medicijnen met anticholinergische werking (bijv. tricyclische antidepressiva, antihistaminica, antipsychotica,

spierslappers, anti-Parkinsongeneesmiddelen) kan resulteren in een toename van de anticholinergische bijwerkingen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte gegevens over het gebruik van buprenorfine bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Buprenorfine mag alleen worden gebruikt tijdens de zwangerschap als de potentiële voordelen zwaarder wegen dan het potentiële risico voor de foetus.

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

Vanwege de lange halfwaardetijd van buprenorfine moet worden overwogen gedurende verscheidene dagen na geboorte neonatale monitoring uit te voeren om het risico op ademhalingsdepressie of neonataal abstinentiesyndroom te voorkomen.

Borstvoeding

Buprenorfine/ metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk en Buvidal dient met voorzichtigheid gebruikt te worden in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen of beperkte gegevens over de effecten van buprenorfine op vruchtbaarheid bij de mens. Er is geen effect van buprenorfine op vruchtbaarheid waargenomen bij dieren (zie rubriek 5.3).

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

Buprenorfine heeft een geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen wanneer het wordt toegediend bij patiënten die afhankelijk zijn van opioïden. Buprenorfine kan slaperigheid, duizeligheid of verstoord denken veroorzaken, in het bijzonder tijdens de behandelingsinductie en dosisaanpassing. Indien het tegelijk met alcohol of centraal dempende middelen wordt gebruikt, zal het waarschijnlijk een nog sterker effect hebben (zie rubriek 4.4. en 4.5). De patiënten moeten ervoor worden gewaarschuwd dat het gebruik van buprenorfine het vermogen of gevaarlijke machines te bedienen, kan aantasten.

De patiënt moet ervoor worden gewaarschuwd niet te rijden of gevaarlijke machines te bedienen tijdens het gebruik van dit geneesmiddel, totdat bekend is hoe dit geneesmiddel van invloed is op de patiënt. De behandelend arts moet een individuele aanbeveling geven.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gerapporteerde bijwerkingen van buprenorfine zijn hoofdpijn, misselijkheid, hyperhidrose, slapeloosheid, abstinentiesyndroom en pijn.

Tabel met lijst van bijwerkingen

In tabel 2 staan bijwerkingen gerapporteerd voor buprenorfine, inclusief Buvidal. De volgende termen en frequenties zijn toegepast: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$) en frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| Tabel 2. Bijwerkingen weergegeven per lichaamssysteem | | | | |
|--|------------------|--|---------------------------------|--------------------------------------|
| Systeem/orgaanklasse | Zeer vaak | Vaak | Soms | Niet bekend |
| Infecties en parasitaire aandoeningen | | Infectie Influenza Faryngitis Rinitis | Cellulitis op de injectieplaats | |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | | Lymfadenopathie | | |
| Immuunsysteemaandoeningen | | Overgevoeligheid | | |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | | Verminderde eetlust | | |
| Psychische stoornissen | Slapeloosheid | Angst Agitatie Depressie Vijandigheid Nervositeit Abnormale gedachten Paranoïdie Medische afhankelijkheid | | Hallucinaties Euforische stemming |
| Zenuwstelselaandoeningen | Hoofdpijn | Slaperigheid Duizeligheid Migraine Paresthesie Slaperigheid Syncope Onvrijwillig beven (tremor) Hypertonie Spraakstoornissen | | |
| Oogaandoeningen | | Traanklieraandoening Mydriasis Miose | | |
| Evenwichtsorganen ooraandoeningen | | | Vertigo | |
| Hartaandoeningen | | Hartkloppingen | | |
| Bloedvataandoeningen | | Vasodilatatie Hypotensie | | |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | | Hoesten Dyspneu Geeuwen Astma Bronchitis | | |
| Maagdarmsstelselaandoeningen | Misselijkheid | Constipatie Braken Buikpijn Winderigheid Dyspepsie Droge mond Diarree Spijsverteringsstoornissen | | |

| Tabel 2. Bijwerkingen weergegeven per lichaamssysteem | | | | |
|--|---|---|--|--|
| Systeem/orgaanklas | Zeer vaak | Vaak | Soms | Niet bekend |
| Lever- en galaandoeningen | | | Verhoogde alanine-aminotransferase Verhoogde aspartaat-aminotransferase Verhoogde leverenzymen | |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | | Huiduitslag Pruritus Urticaria | Huidvlekken | Erytheem |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | | Artralgie Rugpijn Myalgie Spierspasmen Pijn in de nek Botpijn | | |
| Nier- en urinewegaandoeningen | | | | Urineretentie |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | | Dysmenorroe | | |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Hyperhidrose Abstinentiesyndroom Pijn | Pijn op de injectieplaats Pruritus op de injectieplaats Erytheem op de injectieplaats Zwelling op de injectieplaats Reactie op de injectieplaats Verharding van de injectieplaats Knobbel op de injectieplaats Perifeer oedeem Asthenie Malaise Pyrexie Koude rillingen Neonataal onthoudingssyndroom Pijn op de borst | Ontsteking van de injectieplaats Blauwe plek op de injectieplaats Netelroos op de injectieplaats | Abces op de injectieplaats Ulceratie op de injectieplaats Necrose op de injectieplaats |
| Onderzoeken | | Afwijkingen bij leverfunctietests | | |
| Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties | | | Duizeligheid bij de verrichting | |

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Reactie op de injectieplaats

Bij het dubbelblinde, fase 3 werkzaamheidsonderzoek, werden injectieplaatsgerelateerde bijwerkingen waargenomen bij 36 (16,9%) van de 213 patiënten (5% van de toegediende injecties) in de met Buvidal behandelde groep. De meest voorkomende bijwerkingen waren pijn op de injectieplaats (8,9%), pruritus op de injectieplaats (6,1%) en erytheem op de injectieplaats (4,7%). De reacties op de injectieplaats waren allemaal van lichte of matige ernst en de meeste voorvallen waren van voorbijgaande aard.

Na het op de markt brengen van Buvidal zijn bijwerkingen gerelateerd aan de injectieplaats, zoals abces, ulceratie en necrose, gemeld.

Drugsverslaving

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Symptomen

Een ademhalingsdepressie als gevolg van CZS-depressie is het voornaamste symptoom waarvoor een interventie vereist is in het geval van overdosering van buprenorfine, omdat dit kan leiden tot een ademhalingsstilstand en overlijden. Tot de eerste symptomen van overdosering kunnen ook overmatig zweten, slaperigheid, amblyopie, miose, hypotensie, misselijkheid, braken en/of spraakstoornissen behoren.

Behandeling

Algemene ondersteunende maatregelen moeten worden ingesteld, inclusief een zorgvuldige monitoring van de respiratoire en de cardiale status van de patiënt. Een symptomatische behandeling van de ademhalingsdepressie na standaard intensive-care-maatregelen moeten worden ingesteld. Een doorgankelijke luchtweg en geassisteerde of gecontroleerde ventilatie moeten verzekerd zijn. De patiënt moet worden overgebracht naar een omgeving waarin volledige reanimatiefaciliteiten aanwezig zijn. Als de patiënt braakt, moeten voorzorgsmaatregelen worden genomen om inademing te voorkomen. Het gebruik van een opioïdantagonist (d.w.z. naloxon) wordt aanbevolen, ondanks het geringe effect dat dit kan hebben bij het omkeren van de ademhalingssymptomen van buprenorfine in vergelijking met de effecten ervan op volledige-agonisten-opioïden.

Er moet rekening worden gehouden met de lange werkingsduur van buprenorfine en de verlengde afgifte van Buvidal bij het bepalen van de duur van de behandeling die nodig is voor het omkeren van de effecten van een overdosis (zie rubriek 4.4). Naloxon kan sneller worden geklaard dan buprenorfine, waardoor eerder beheerste symptomen van een buprenorfine-overdosering kunnen terugkomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige middelen werkzaam op het zenuwstelsel, middelen bij opioïdverslaving, ATC-code: N07BC01

Werkingsmechanisme

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

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

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid en veiligheid van Buvidal bij de behandeling van afhankelijkheid van opioïden werden vastgesteld in eengerandomiseerd, dubbelblind, dubbelplacebo, actief gecontroleerd, fase 3-kernonderzoek met flexibele doses bij patiënten met matige tot ernstige afhankelijkheid van opioïden. In dit onderzoek werden 428 patiënten gerandomiseerd naar een van twee behandelingsgroepen. Patiënten in de Buvidalgroep (n = 213) kregen wekelijkse injecties (16 mg tot 32 mg) gedurende de eerste 12 weken, gevolgd door maandelijkse injecties (64 mg tot 160 mg) gedurende de laatste 12 weken, plus dagelijkse doses sublinguale placebotabletten gedurende de volledige behandelingsperiode. Patiënten in de sublinguale buprenorfine-/naloxongroep (n = 215) kregen wekelijkse placebo-injecties gedurende de eerste 12 weken en maandelijkse placebo-injecties gedurende de laatste 12 weken, plus dagelijkse sublinguale buprenorfine-/naloxontabletten gedurende de gehele behandelingsperiode (8 mg tot 24 mg gedurende de eerste 12 weken en 8 mg tot 32 mg gedurende de laatste 12 weken). Gedurende de 12 weken met maandelijkse injecties, konden de patiënten in beide groepen één aanvullende wekelijkse dosis van 8 mg Buvidal per maand krijgen, indien nodig. Patiënten kwamen naar 12 wekelijkse bezoeken gedurende de eerste 12 weken en 6 bezoeken gedurende de laatste 12 weken (3 geplande maandelijkse bezoeken en 3 willekeurige urinetoxicologiebezoeken). Bij elk bezoek werden werkzaamheids- en veiligheidsuitkomsten beoordeeld.

Van de 428 gerandomiseerde patiënten voltooide 69,0% (147/213) van de patiënten in de groep behandeld met Buvidal en 72,6% (156/215) van de patiënten in de groep behandeld met sublinguale buprenorfine/naloxon de behandeling van 24 weken.

Het onderzoek voldeed aan het primaire eindpunt van non-inferioriteit in gemiddeld percentage van urinemonsters negatief voor illegale opioïden gedurende behandelingsweken 1 tot 24 voor de Buvidalgroep vergeleken met de sublinguale buprenorfine-/naloxongroep (tabel 3).

Er werd voldaan aan superioriteit van Buvidal ten opzichte van sublinguale buprenorfine/naloxon (vooraf gespecificeerde testvolgorde) voor het secundaire eindpunt cumulatieve distributiefunctie (CDF) voor percentage van urinemonsters negatief voor opioïden gedurende behandelingsweken 4 tot 24 (tabel 3).

| Tabel 3. Werkzaamheidsvariabelen in een gerandomiseerd, dubbelblind, dubbelplacebo, actief gecontroleerd, fase 3-kernonderzoek met flexibele doses bij patiënten met matige tot ernstige afhankelijkheid van opioïden | | | | | |
|--|-----------------------|----------------|------------------|---|--------------------|
| Werkzaamheidsvariabele | Statistiek | Buvidal | SL BPN/NX | Behandelingsverschil (%)^a (95 % BI) | P-waarde |
| Percentage urinemonsters negatief voor illegale opioïden | N | 213 | 215 | | |
| | LS gemiddeld (%) (SE) | 35,1 (2,48) | 28,4 (2,47) | 6,7 | <0,001 |
| | 95% BI | 30,3 – 40,0 | 23,5 - 33,3 | -0,1 - 13,6 | |
| CDF van percentage van urinemonsters negatief voor illegale opioïden gedurende weken 4-24 | N | 213 | 215 | | |
| | Mediaan | 26,7 | 6,7 | - | 0,008 ^b |

CDF = cumulatieve distributiefunctie, BI = betrouwbaarheidsinterval, LS = kleinstekwadratenmethode (least squares); SE = standaard fout (standard error), SL BPN/NX = sublinguale buprenorfine/naloxon

^a Verschil = Buvidal - SL BPN/NX.

^b De p-waarde was voor superioriteit

Er werd een langlopend, open-label, fase 3-veiligheidsonderzoek uitgevoerd met flexibele wekelijkse en maandelijkse doseringen Buvidal gedurende 48 weken. In het onderzoek werden in totaal 227 patiënten ingeschreven met matige tot ernstige afhankelijkheid van opioïden, van wie 190 patiënten waren overgezet van sublinguale buprenorfine (met of zonder naloxon) en 37 patiënten niet eerder behandeld waren met buprenorfine. Gedurende de behandelingsperiode van 48 weken, konden patiënten wisselen tussen wekelijkse en maandelijkse injecties met Buvidal en tussen doseringen (8 mg tot 32 mg Buvidal per week en 64 mg tot 160 mg Buvidal per maand) naar het klinisch oordeel van de arts.

Voor patiënten die waren overgezet van sublinguale buprenorfine was het percentage patiënten met urinemonsters negatief voor illegale opioïden 78,8% bij de baseline en 84,0% aan het einde van de behandelingsperiode van 48 weken. Voor patiënten die niet eerder werden behandeld, was het percentage patiënten met urinemonsters negatief voor illegale opioïden 0,0% bij de baseline en 63,0% aan het einde van de behandelingsperiode van 48 weken. In totaal voltooiden 156 patiënten (68,7%) de behandelingsperiode van 48 weken.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Maandelijks Buvidal

Absorptie

Na injectie stijgt de plasmaconcentratie van buprenorfine toe met een mediane tijd tot maximale plasmaconcentratie (t_{max}) van 6-10 uur. Buvidal heeft volledige absolute biologische beschikbaarheid. Steady-state blootstelling wordt bereikt bij de vierde maandelijkse dosis.

Dosisevenredige verhogingen in algehele blootstelling worden waargenomen bij het dosisinterval 64 mg tot 160 mg.

Distributie

Het gemiddelde schijnbare distributievolume voor buprenorfine is ongeveer 1900 l. Buprenorfine is ongeveer 96% eiwitgebonden, primair aan alfa- en bètaglobuline.

Biotransformatie en eliminatie

Buprenorfine wordt oxidatief gemetaboliseerd door 14-N-dealkylering naar N-desalkyl-buprenorfine (ook bekend als norbuprenorfine) via cytochroom P450 CYP3A4 en door glucuroconjugatie van de oudermolecuul en de gedealkyleerde metaboliet. Norbuprenorfine is een μ -opioïde agonist met een zwakke intrinsieke activiteit.

Subcutane toediening van Buvidal resulteert in significant lagere plasmaconcentraties van de norbuprenorfinemetaboliet vergeleken met toediening van sublinguale buprenorfine, vanwege vermijding van het first-passmetabolisme.

Eliminatie van buprenorfine uit Buvidal is beperkt door de afgiftesnelheid met een terminale halfwaardetijd variërend van 19 tot 25 dagen.

Buprenorfine wordt primair uitgescheiden via de feces door middel van galexcretie van de glucurogeconjugeerde metabolieten (70%) en de rest wordt via de urine uitgescheiden. De totale klaring van buprenorfine is ongeveer 68 l/u.

Speciale populaties

Ouderen

Er zijn geen farmacokinetische gegevens over gebruik bij ouderen (> 65 jaar) beschikbaar.

Nierinsufficiëntie

Eliminatie via de nieren speelt een relatief kleine rol ($\approx 30\%$) in de totale klaring van buprenorfine. Op basis van de nierfunctie is geen dosisaanpassing nodig, maar voorzichtigheid wordt aanbevolen bij het doseren van patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Leverinsufficiëntie

Tabel 4 vat de resultaten van een klinisch onderzoek samen waarin de blootstelling na toediening van een 2,0/0,5 mg sublinguale tablet buprenorfine/naloxon tablet aan gezonde proefpersonen en in proefpersonen met verschillende maten van leverinsufficiëntie.

| Tabel 4. Effect op leverinsufficiëntie (verandering ten opzichte van gezonde proefpersonen) op farmacokinetische parameters van buprenorfine na sublinguale toediening van buprenorfine/naloxon (2,0/0,5 mg) aan gezonde proefpersonen, en aan proefpersonen met variërende maten van leverinsufficiëntie | | | |
|--|---|---|---|
| Farmacokinetische parameters | 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-voudige toename | 1,1-voudige toename | 1,7-voudige toename |
| AUC_{laatste} | Vergelijkbaar met controle | 1,6-voudige toename | 2,8-voudige toename |

In totaal steeg de buprenorfineblootstelling in plasma ongeveer 3-voudig bij proefpersonen met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2, 4.3 en 4.4).

Pediatrische patiënten

Er zijn geen farmacokinetische gegevens uit de pediatrie (patiënten jonger dan 18 jaar) beschikbaar. Gegevens over gesimuleerde blootstelling aan buprenorfine bij adolescenten van 16 jaar tonen een lagere C_{\max} en AUC aan dan de waarden waargenomen bij volwassenen bij wekelijkse en maandelijks toediening van Buvidal.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute toxiciteit van buprenorfine werd vastgesteld bij muizen en ratten na orale en parenterale (intraveneuze, intraperitoneale) toediening. Ongewenste effecten werden gebaseerd op de bekende farmacologische activiteit van buprenorfine.

Buprenorfine toonde lage weefsel- en biochemische toxiciteiten toen beagles een maand subcutaan gedoseerd werden, resusapen oraal gedurende een maand en ratten en bavianen intramusculair gedurende zes maanden.

Uit teratologie- en reproductietoxiciteitsonderzoeken bij ratten en konijnen via intramusculaire toediening bleek dat buprenorfine niet embryotoxisch of teratogeen is en geen duidelijke effecten heeft op de mogelijkheid om te zogen. Bij ratten waren er geen negatieve effecten op de vruchtbaarheid of algemene reproductieve functies.

Chronische toxiciteitsonderzoeken bij ratten en honden naar het vehikel dat gebruikt wordt voor Buvidal toonden geen speciale gevaren voor mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Fosfatidylcholine uit soja
Glyceroldioleaat
N-Methylpyrrolidon

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een 1 ml voorgevulde spuit (glas, type 1) met plunjerstop (met fluoropolymeer bekleed bromobutylrubber) met naald (½-inch, 23 gauge, 12 mm) en naaldbescherming (styreen butadiëenrubber). De voorgevulde spuit wordt gemonteerd in een veiligheidsapparaat ter voorkoming van prikaccidenten post-injectie. De naaldbescherming van de veiligheidsspuit kan rubberlatex bevatten.

Verpakkingsgroottes:

Verpakking bevat 1 voorgevulde spuit met stop, naald, naaldbescherming, veiligheidsapparaat en 1 plunjerstaafje.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Belangrijke informatie

- Het middel dient te worden toegediend in subcutaan weefsel.
- Intravasculaire, intramusculaire en intradermale toediening moet voorkomen worden.

- Mag niet gebruikt worden als de veiligheidsnaald gebroken is of de verpakking beschadigd is.
- De naaldbescherming van de spuit kan rubberlatex bevatten, wat allergische reacties kan veroorzaken bij mensen met een latexallergie.
- Behandel de veiligheidsspuut voorzichtig om een prikaccident te voorkomen. De veiligheidsspuut bevat een veiligheidsapparaat ter beveiliging van de naald dat activeert na de injectie. Haal het dopje niet van de veiligheidsspuut totdat u klaar bent om te injecteren. Probeer het dopje nooit terug op de naald te doen nadat dit eraf is gehaald.
- Gooi de gebruikte veiligheidsnaald direct na gebruik weg. Gebruik de veiligheidsspuut niet opnieuw.

Raadpleeg de bijsluiter voor de volledige gebruiksaanwijzing.

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

Camurus AB
Idea Science Park
SE-223 70 Lund, Zweden
medicalinfo@camurus.com

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

Buvidal met verlengde afgifte oplossing voor injectie (maandelijks)

EU/1/18/1336/005 [64 mg buprenorfine/0,18 ml]

EU/1/18/1336/006 [96 mg buprenorfine/0,27 ml]

EU/1/18/1336/007 [128 mg buprenorfine/0,36 ml]

EU/1/18/1336/009 [160 mg buprenorfine/0,45 ml]

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 november 2018

Datum van laatste verlenging: 26 juli 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Rechon Life Science AB
Soldatorpsvägen 5
Limhamn
216 13
Zweden

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan bijzonder en beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING**

Voorgevulde spuit

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Buvidal 8 mg oplossing voor injectie met verlengde afgifte
buprenorfine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Één voorgevulde spuit bevat 8 mg buprenorfine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: Fosfatidylcholine uit soja, glyceroldioleaat, ethanol watervrij

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie met verlengde afgifte

1 voorgevulde spuit met veiligheidsapparaat en 1 plunjerstaafje

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter

UITSLUITEND voor subcutaan gebruik

Eenmaal per week

Uitsluitend voor eenmalig gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Camurus AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Zweden

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

EU/1/18/1336/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Buvidal 8 mg oplossing voor injectie met verlengde afgifte
buprenorfine
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

8 mg / 0,16 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****Vorgevulde spuit****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Buvidal 16 mg oplossing voor injectie met verlengde afgifte
buprenorfine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Één vorgevulde spuit bevat 16 mg buprenorfine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: Fosfatidylcholine uit soja, glyceroldioleaat, ethanol watervrij

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie met verlengde afgifte

1 vorgevulde spuit met veiligheidsapparaat en 1 plunjerstaafje

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter

UITSLUITEND voor subcutaan gebruik

Uitsluitend voor eenmalig gebruik

Eenmaal per week

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Camurus AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Zweden

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

EU/1/18/1336/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPIJT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Buvidal 16 mg oplossing voor injectie met verlengde afgifte
buprenorfine
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

16 mg / 0,32 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****Voorgevulde spuit****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Buvidal 24 mg oplossing voor injectie met verlengde afgifte
buprenorfine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Één voorgevulde spuit bevat 24 mg buprenorfine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: Fosfatidylcholine uit soja, glyceroldioleaat, ethanol watervrij

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie met verlengde afgifte

1 voorgevulde spuit met veiligheidsapparaat en 1 plunjerstaafje

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter

UITSLUITEND voor subcutaan gebruik

Uitsluitend voor eenmalig gebruik

Eenmaal per week

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Camurus AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Zweden

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

EU/1/18/1336/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPIJT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Buvidal 24 mg oplossing voor injectie met verlengde afgifte
buprenorfine
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

24 mg / 0,48 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING**

Voorgevulde spuit

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Buvidal 32 mg oplossing voor injectie met verlengde afgifte
buprenorfine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén voorgevulde spuit bevat 32 mg buprenorfine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: Fosfatidylcholine uit soja, glyceroldioleaat, ethanol watervrij

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie met verlengde afgifte

1 voorgevulde spuit met veiligheidsapparaat en 1 plunjerstaafje

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter

UITSLUITEND voor subcutaan gebruik

Uitsluitend voor eenmalig gebruik

Eenmaal per week

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Camurus AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Zweden

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

EU/1/18/1336/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPIJT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Buvidal 32 mg oplossing voor injectie met verlengde afgifte
buprenorfine
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

32 mg / 0,64 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING**

Voorgevulde spuit

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Buvidal 64 mg oplossing voor injectie met verlengde afgifte
buprenorfine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén voorgevulde spuit bevat 64 mg buprenorfine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: Fosfatidylcholine uit soja, glyceroldioleaat, N-methylpyrrolidon

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie met verlengde afgifte

1 voorgevulde spuit met veiligheidsapparaat en 1 plunjerstaafje

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter

UITSLUITEND voor subcutaan gebruik

Uitsluitend voor eenmalig gebruik

Eenmaal per maand

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Camurus AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Zweden

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

EU/1/18/1336/005

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPIJT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Buvidal 64 mg oplossing voor injectie met verlengde afgifte
buprenorfine
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

64 mg / 0,18 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

Vorgevulde spuit

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Buvidal 96 mg oplossing voor injectie met verlengde afgifte
buprenorfine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén vorgevulde spuit bevat 96 mg buprenorfine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: Fosfatidylcholine uit soja, glyceroldioleaat, N-methylpyrrolidon

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie met verlengde afgifte

1 vorgevulde spuit met veiligheidsapparaat en 1 plunjerstaafje

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter

UITSLUITEND voor subcutaan gebruik

Uitsluitend voor eenmalig gebruik

Eenmaal per maand

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Camurus AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Zweden

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

EU/1/18/1336/006

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPIJT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Buvidal 96 mg oplossing voor injectie met verlengde afgifte
buprenorfine
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

96 mg / 0,27 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING**

Voorgevulde spuit

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Buvidal 128 mg oplossing voor injectie met verlengde afgifte
buprenorfine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén voorgevulde spuit bevat 128 mg buprenorfine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: Fosfatidylcholine uit soja, glyceroldioleaat, N-methylpyrrolidon

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie met verlengde afgifte

1 voorgevulde spuit met veiligheidsapparaat en 1 plunjerstaafje

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter

UITSLUITEND voor subcutaan gebruik

Uitsluitend voor eenmalig gebruik

Eenmaal per maand

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Camurus AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Zweden

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

EU/1/18/1336/007

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPIJT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Buvidal 128 mg oplossing voor injectie met verlengde afgifte
buprenorfine
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

128 mg / 0,36 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING**

Voorgevulde spuit

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Buvidal 160 mg oplossing voor injectie met verlengde afgifte
buprenorfine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén voorgevulde spuit bevat 160 mg buprenorfine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: Fosfatidylcholine uit soja, glyceroldioleaat, N-methylpyrrolidon

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie met verlengde afgifte

1 voorgevulde spuit met veiligheidsapparaat en 1 plunjerstaafje

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter

UITSLUITEND voor subcutaan gebruik

Uitsluitend voor eenmalig gebruik

Eenmaal per maand

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Camurus AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Zweden

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

EU/1/18/1336/009

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPIJT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Buvidal 160 mg oplossing voor injectie met verlengde afgifte
buprenorfine
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

160 mg / 0,45 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Buvidal 8 mg oplossing voor injectie met verlengde afgifte
Buvidal 16 mg oplossing voor injectie met verlengde afgifte
Buvidal 24 mg oplossing voor injectie met verlengde afgifte
Buvidal 32 mg oplossing voor injectie met verlengde afgifte
Buvidal 64 mg oplossing voor injectie met verlengde afgifte
Buvidal 96 mg oplossing voor injectie met verlengde afgifte
Buvidal 128 mg oplossing voor injectie met verlengde afgifte
Buvidal 160 mg oplossing voor injectie met verlengde afgifte

buprenorfine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Buvidal en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Buvidal en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Buvidal bevat het actieve middel buprenorfine, dat een soort opioïde geneesmiddel is. Het wordt gebruikt om afhankelijkheid van opioïden te behandelen bij patiënten die ook geneeskundige, sociale en psychosociale ondersteuning krijgen.

Dit middel is bedoeld voor gebruik bij volwassenen en jongeren in de leeftijd van 16 jaar en ouder.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft ernstige ademhalingsproblemen.
- U heeft ernstige leverproblemen.
- U bent bedwelmd door alcoholgebruik of u heeft last van trillen, zweten, angstgevoelens, verwardheid of hallucinaties als gevolg van alcoholgebruik.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt, indien u:

- astma of andere ademhalingsproblemen heeft
- een leverziekte heeft, zoals hepatitis
- een ernstige nierfunctiestoornis heeft
- bepaalde hartritmeaandoeningen heeft (lang QT-syndroom of verlengd QT-interval)

- lage bloeddruk heeft
 - recentelijk hoofdletsel of een hersenstoornis heeft gehad
 - een urinewegaandoening heeft (bij mannen in het bijzonder wanneer deze gerelateerd is aan een vergrote prostaat)
 - schildklierproblemen heeft
 - een bijnierschorsaandoening heeft (bijvoorbeeld de ziekte van Addison)
 - galblaasproblemen heeft
 - last hebt van depressie of andere aandoeningen die met antidepressiva worden behandeld.
- Het gebruik van deze geneesmiddelen samen met Buvidal kan leiden tot serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening (zie “Neemt u nog andere geneesmiddelen in?”).
- ooit een allergische reactie op latex heeft gehad.

Belangrijke zaken om u van bewust te zijn

- **Ademhalingsproblemen:** Sommige mensen zijn overleden aan een zeer langzame of oppervlakkige ademhaling veroorzaakt door gebruik van buprenorfine met andere centraal dempende middelen (stoffen die bepaalde hersenactiviteit vertragen), zoals benzodiazepines, alcohol of andere opioïden.
- **Slaperigheid:** Dit geneesmiddel kan slaperigheid veroorzaken, in het bijzonder wanneer het gebruikt wordt met alcohol of andere centraal dempende middelen (stoffen die bepaalde hersenactiviteit vertragen), zoals benzodiazepines, andere geneesmiddelen die angst verminderen of slaperigheid veroorzaken, pregabaline of gabapentine.
- **Afhankelijkheid:** Dit geneesmiddel kan afhankelijkheid veroorzaken.
- **Leverbeschadiging:** Leverbeschadiging kan optreden met buprenorfine, in het bijzonder wanneer het wordt misbruikt. Leverschade kan ook het gevolg zijn van een virale infectie (chronische hepatitis C), alcoholmisbruik, anorexia (eetstoornis) of het gebruik van andere medicijnen die uw lever kunnen beschadigen. Uw arts kan u vragen om regelmatig uw bloed te laten testen om uw lever te controleren. Licht uw arts in als u leverproblemen heeft voordat u de behandeling met dit middel start.
- **Onthoudingsverschijnselen:** Dit geneesmiddel kan onthoudingsverschijnselen veroorzaken als u het minder dan 6 uur na een dosis van een kortwerkende opioïde (bijvoorbeeld morfine, heroïne) toegediend krijgt of minder dan 24 uur na een dosis van een langwerkende opioïde, zoals methadon.
- **Bloeddruk:** Dit geneesmiddel kan ervoor zorgen dat uw bloeddruk plotseling daalt, waardoor u duizelig kunt worden als u te vlug opstaat vanuit een zittende of liggende houding.
- **Diagnose van niet-gerelateerde medische aandoeningen:** Dit geneesmiddel kan pijn maskeren en het moeilijk maken om bepaalde ziekten te diagnosticeren. Vergeet niet om uw arts te laten weten dat u behandeld wordt met dit geneesmiddel.
- **Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen:** Buvidal kan slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, zoals slaapapneu (pauze van de ademhaling tijdens de slaap) en slaapgerelateerde hypoxemie (laag zuurstofgehalte in het bloed). De klachten kunnen zijn: pauze van de ademhaling tijdens de slaap, 's nachts wakker worden als gevolg van kortademigheid, moeite om in slaap te blijven of overmatige slaperigheid gedurende de dag. Neem contact op met uw arts als u of iemand anders deze klachten opmerkt. Uw arts kan overwegen uw dosis te verlagen.

Tolerantie, afhankelijkheid en verslaving

Dit geneesmiddel bevat buprenorfine, een opioïde geneesmiddel. Herhaald gebruik van opioïden kan ertoe leiden dat het medicijn minder goed gaat werken (u raakt eraan gewend, ook wel tolerantie genoemd). Herhaaldelijk gebruik van buprenorfine kan ook leiden tot afhankelijkheid, misbruik en verslaving, wat kan leiden tot een levensbedreigende overdosis.

Afhankelijkheid of verslaving kan ervoor zorgen dat u het gevoel heeft dat u niet langer de controle heeft over hoeveel van het middel u moet gebruiken of hoe vaak u het moet gebruiken.

Het risico om afhankelijk of verslaafd te raken verschilt van persoon tot persoon. U loopt mogelijk een groter risico om afhankelijk te worden van of verslaafd te raken aan buprenorfine als:

- u of iemand in uw familie ooit alcohol, voorgeschreven medicijnen of illegale drugs heeft misbruikt of er afhankelijk van is geweest (“verslaving”);
- u rookt;
- u ooit problemen met uw humeur heeft gehad (depressie, angst of een persoonlijkheidsstoornis) of bent door een psychiater behandeld voor andere psychische aandoeningen.

Als u een van de volgende verschijnselen herkent terwijl u buprenorfine gebruikt, kan dit een teken zijn dat u afhankelijk of verslaafd bent geworden:

- U moet het geneesmiddel langer gebruiken dan uw arts heeft geadviseerd.
- U moet meer dan de aanbevolen dosis gebruiken.
- U gebruikt het geneesmiddel om andere redenen dan voorgeschreven, bijvoorbeeld ‘om kalm te blijven’ of ‘om u te helpen slapen’.
- U heeft herhaalde, mislukte pogingen ondernomen om te stoppen met het gebruik van het geneesmiddel of het gebruik ervan onder controle te houden.
- Wanneer u stopt met het gebruiken van het geneesmiddel, voelt u zich onwel, en u voelt zich beter zodra u het geneesmiddel opnieuw gebruikt (‘ontwenningsverschijnselen’).

Als u een van deze verschijnselen opmerkt, neem dan contact op met uw arts om het beste behandeltraject voor u te bespreken. Daar hoort bij dat u bespreekt wat voor u een passend moment is om te stoppen en hoe u dat op een veilige manier kunt doen (zie rubriek 3, Als u stopt met het gebruiken van Buvidal).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit middel is niet voor gebruik bij kinderen jonger dan 16 jaar. U wordt nauwlettend gemonitord door uw arts als u een adolescent bent (16-17 jaar oud).

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Buvidal nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts. Sommige medicijnen kunnen de bijwerkingen van dit middel verhogen en zeer ernstige reacties teweegbrengen.

Het is vooral belangrijk het uw arts te vertellen wanneer u de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- **benzodiazepines** (gebruikt voor de behandeling van angst of slaapstoornissen). Te veel benzodiazepines gebruiken samen met dit middel kan de dood tot gevolg hebben doordat beide geneesmiddelen een zeer langzame en oppervlakkige ademhaling kunnen veroorzaken (ademhalingsdepressie). Als u een benzodiazepine nodig heeft, zal uw arts u de juiste dosis voorschrijven.
- **gabapentinoïden (gabapentine of pregabalin)** (gebruikt voor de behandeling van epilepsie of neuropathische pijn). Te veel van een gabapentinoïde gebruiken kan de dood tot gevolg hebben doordat beide geneesmiddelen een zeer langzame en oppervlakkige ademhaling kunnen veroorzaken (ademhalingsdepressie). U moet de dosis gebruiken die uw arts u heeft voorgeschreven.
- **alcohol of geneesmiddelen die alcohol bevatten**. Alcohol kan het kalmerende effect van dit geneesmiddel versterken.
- **andere geneesmiddelen die worden gebruikt om in slaap te vallen** en die worden gebruikt om ziekten te behandelen zoals angst, slapeloosheid, stuiptrekkingen (toevallen) en pijn. Deze geneesmiddelen kunnen, wanneer ze samen met dit middel worden gebruikt, bepaalde hersenactiviteiten vertragen en alertheid en uw rijvaardigheid en vermogen om machines te bedienen verminderen.

Voorbeelden van geneesmiddelen die u slaperig of minder alert maken zijn onder andere:

- andere opioïden, zoals methadon, bepaalde pijnstillers en hoestmedicijnen. Deze geneesmiddelen kunnen ook het risico vergroten op een overdosis opioïden
- antidepressiva (gebruikt om depressie te behandelen)
- versuffende antihistaminica (gebruikt om allergische reacties te behandelen)

- barbituraten (gebruikt om slaap of kalmering te veroorzaken)
- bepaalde anxiolytica (gebruikt om angststoornissen te behandelen)
- antipsychotica (gebruikt om psychische stoornissen te behandelen, zoals schizofrenie)
- clonidine (gebruikt om hoge bloeddruk te behandelen).
- **opioïde pijnstillers.** Deze geneesmiddelen werken mogelijk niet naar behoren wanneer ze samen met dit middel worden gebruikt en ze kunnen het risico op overdosering vergroten.
- **naltrexon en nalmefeen** (gebruikt om verslavingsstoornissen te behandelen), omdat ze de juiste werking van dit middel kunnen stoppen. U dient deze niet op hetzelfde moment te gebruiken als dit geneesmiddel.
- **bepaalde antiretrovirale middelen** (gebruikt om een hiv-infectie te behandelen), zoals ritonavir, nelfinavir, indinavir, omdat deze de effecten van dit medicijn kunnen versterken.
- **bepaalde antimycotica** (gebruikt om schimmelinfecties te behandelen), zoals ketoconazol, itraconazol, kunnen de effecten van dit medicijn kunnen vergroten.
- **macrolide antibiotica** (gebruikt om bacteriële infecties te behandelen), zoals claritromycine en erytromycine, omdat deze de effecten van dit medicijn kunnen vergroten.
- **bepaalde anti-epileptica** (gebruikt om epilepsie te behandelen), zoals fenobarbital, carbamazepine en fenytoïne, omdat deze het effect van dit middel kunnen verminderen.
- **rifampicine** (gebruikt om tuberculose te behandelen). Rifampicine kan het effect van dit middel verminderen.
- **monoamineoxidaseremmers** (voor de behandeling van depressie), zoals fenelzine, isocarboxazide, iproniazide en tranylcypromine, omdat ze de effecten van dit medicijn kunnen versterken.
- **antidepressiva** zoals moclobemide, tranylcypromine, citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, duloxetine, venlafaxine, amitriptyline, doxepine en trimipramine. Deze geneesmiddelen kunnen een interactie hebben met Buvidal en er kunnen symptomen optreden als onwillekeurige, ritmische contracties van spieren, waaronder de spieren die de oogbewegingen sturen, agitatie, hallucinaties, coma, overmatig zweten, tremor, overdreven reflexen, verhoogde spierspanning, lichaamstemperatuur hoger dan 38 °C. Neem contact op met uw arts wanneer u dergelijke symptomen heeft.
- **geneesmiddelen die worden gebruikt om allergieën, reisziekte of misselijkheid te behandelen** (antihistaminica of anti-emetica)
- **spierverlappers**
- **geneesmiddelen voor de behandeling van de ziekte van Parkinson**

Waarop moet u letten met alcohol?

Gebruik geen alcohol tijdens het gebruik van Buvidal (zie rubriek 2 “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”). Alcoholgebruik met dit geneesmiddel kan slaperigheid vergroten en kan het risico op ademhalingsproblemen vergroten.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat dit geneesmiddel bij u wordt toegediend. De risico's van het gebruik van dit middel bij zwangere vrouwen zijn niet bekend. Uw arts zal u helpen beslissen of u verder moet gaan met het gebruik van het geneesmiddel tijdens uw zwangerschap.

Dit geneesmiddel gebruiken tijdens gevorderde zwangerschap, kan ontwenningssymptomen veroorzaken bij uw pasgeborene, waaronder ademhalingsproblemen. Dit kan gebeuren vanaf verschillende uren tot verschillende dagen na de geboorte.

Spreek met uw arts voordat u dit middel gebruikt tijdens het geven van borstvoeding, omdat dit geneesmiddel wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit middel kan u slaperig en duizelig maken. Dit is waarschijnlijker aan het begin van de behandeling en wanneer uw dosis wordt aangepast. Deze effecten kunnen erger zijn als u alcohol drinkt of andere

kalmerende geneesmiddelen gebruikt. Bestuur geen voertuig, gebruik geen gereedschap of machines en voer geen gevaarlijke handelingen uit voordat u weet op welke wijze dit geneesmiddel effect heeft op u.

Buvidal bevat alcohol

Buvidal 8 mg, 16 mg, 24 mg en 32 mg bevatten 95,7 mg alcohol (ethanol) per ml (10% w/w). De hoeveelheid in 1 dosis van dit medicijn komt overeen met minder dan 2 ml bier of 1 ml wijn.

U zult niks merken van de kleine hoeveelheid alcohol in dit medicijn.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Dit middel mag enkel door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg toegediend worden.

Buvidal 8 mg, 16 mg, 24 mg en 32 mg worden wekelijks toegediend. Buvidal 64 mg, 96 mg, 128 mg en 160 mg worden maandelijks toegediend.

Uw arts zal de voor u meest geschikte dosis bepalen. Tijdens uw behandeling kan de arts uw dosis aanpassen, afhankelijk van hoe goed het geneesmiddel werkt.

Starten met de behandeling

De eerste dosis van dit middel wordt aan u toegediend wanneer u duidelijke tekenen van ontwenning vertoont.

Als u afhankelijk bent van kortwerkende opioïden (bijvoorbeeld morfine of heroïne), wordt de eerste dosis van dit middel toegediend wanneer ten minste 6 uur zijn verstreken nadat u voor het laatst een opioïde heeft gebruikt.

Als u afhankelijk bent van langwerkende opioïden (bijvoorbeeld methadon), wordt uw dosis methadon teruggebracht naar minder dan 30 mg per dag voordat begonnen wordt met dit middel. De eerste dosis van dit geneesmiddel wordt toegediend wanneer minstens 24 uur zijn verstreken nadat u voor het laatst methadon heeft gebruikt.

Als u niet al sublinguale (onder de tong) buprenorfine (dezelfde werkzame stof als in dit middel) krijgt, is de aanbevolen startdosis 16 mg, met één of twee extra doses van 8 mg met een tussentijd van minimaal 1 dag gedurende de eerste week van de behandeling. Dit betekent een doeldosis van 24 mg of 32 mg gedurende de eerste week van de behandeling.

Als u niet eerder buprenorfine heeft gekregen, krijgt u een dosis van 4 mg sublinguale buprenorfine en wordt u een uur geobserveerd voordat u de eerste dosis van dit middel krijgt.

Buvidal voor maandelijks behandeling kan worden gebruikt indien geschikt voor u, nadat u stabiel bent met dit middel bij wekelijkse behandeling (vier weken behandeling of langer, wanneer praktisch mogelijk).

Als u al sublinguale buprenorfine krijgt, kunt u met dit middel beginnen op de dag na uw laatste behandeling. Uw arts zal u de juiste startdosis voorschrijven, afhankelijk van de dosis sublinguale buprenorfine die u nu gebruikt.

Doorgaande behandeling en dosisaanpassing

Tijdens doorgaande behandeling met dit middel kan uw arts uw dosis verlagen of verhogen aan de hand van uw behoefte. U kunt overgezet worden van wekelijkse naar maandelijks behandeling en van maandelijks naar wekelijkse behandeling. Uw arts zal u de correcte dosis voorschrijven.

Tijdens doorgaande behandeling kunt u één aanvullende dosis van 8 mg krijgen tussen uw wekelijkse of maandelijks behandelingen door als uw arts van mening is dat dit voor u gepast is.

De maximale wekelijkse dosis als u op een wekelijkse behandeling met dit middel staat, is 32 mg met een aanvullende dosis van 8 mg. De maximale maandelijks dosis als u op een maandelijks behandeling met dit middel staat, is 160 mg.

Toedieningsweg

Dit middel wordt toegediend als een enkele injectie onder de huid (subcutaan) in een van de volgende toegestane injectiegebieden: billen, dij, buik of bovenarm. U kunt verschillende injecties krijgen in hetzelfde injectiegebied, maar de exacte injectieplaatsen zullen voor elke wekelijkse en maandelijkse injectie anders zijn voor een minimale periode van 8 weken.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u meer buprenorfine heeft gekregen dan de bedoeling is, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts omdat dit een zeer langzame en oppervlakkig ademhaling kan veroorzaken, wat de dood tot gevolg kan hebben.

Als u te veel buprenorfine gebruikt, moet u onmiddellijk medische hulp zoeken omdat overdosering levensbedreigende ademhalingsproblemen kan veroorzaken. Verschijnselen van overdosering zijn onder andere langzamer en zwakker ademen, zich slaperiger voelen dan normaal, misselijkheid, braken en/of onduidelijke spraak of moeite hebben met praten. U kunt ook verkleinde pupillen hebben. Als u zich flauw begint te voelen, kan dit een teken van een lage bloeddruk zijn.

Als u een dosis Buvidal overslaat

Het is zeer belangrijk om naar uw afspraken te komen voor de toediening van dit middel. Als u een afspraak mist, vraag uw arts dan wanneer uw volgende dosis ingepland kan worden.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met de behandeling zonder dit te bespreken met de arts die u behandelt. Stoppen met de behandeling kan ontwenningsverschijnselen veroorzaken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of roep spoedeisende medische hulp in als u ernstige bijwerkingen krijgt, zoals:

- plotseling piepende ademhaling, ademhalingsproblemen, opzwellen van oogleden, gezicht, tong, lippen, keel of handen; uitslag of jeuk, in het bijzonder wanneer dit over het hele lichaam is. Dit kunnen verschijnselen zijn van een levensbedreigende allergische reactie.
- als u langzamer of zwakker dan normaal adem begint te halen (ademhalingsdepressie).
- als u zich flauw begint te voelen, omdat dit een teken kan zijn van een lage bloeddruk.

Vertel het ook direct aan uw arts als u bijwerkingen krijgt zoals:

- ernstige vermoeidheid, geen eetlust hebben of wanneer uw huid of ogen een gele kleur krijgen. Dit kunnen verschijnselen van leverbeschadiging zijn.

Andere bijwerkingen:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Slapeloosheid (onvermogen om in slaap te vallen)
- Hoofdpijn
- Misselijkheid
- Zweten, onthoudingssyndroom, pijn.

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Infectie, griep, keelpijn en pijn bij het slikken, loopneus

- Opgezwollen klieren (lymfeklieren)
- Overgevoeligheid
- Verminderde eetlust
- Angst, opgewondenheid, depressie, vijandigheid, nervositeit, abnormale gedachten, ziekelijke argwaan en achterdocht (paranoïdie)
- Slaperigheid, duizeligheid, migraine, brandende of tintelende handen en voeten, flauwvallen, beven, meer spierspanning, spraakstoornissen
- Waterige ogen, abnormaal groter of kleiner worden van de pupillen (het zwarte gedeelte van het oog)
- Hartkloppingen
- Lage bloeddruk
- Hoesten, kortademigheid, gapen, astma, bronchitis
- Verstopping, braken (overgeven), buikpijn, flatulentie (winden), spijsverteringsklachten, droge mond, diarree
- Huiduitslag, jeuk, netelroos
- Gewrichtspijn, rugpijn, spierpijn, spierspasmen, nekpijn, botpijn
- Pijnlijke menstruatie
- Reacties op de injectieplaats, bijvoorbeeld pijn, jeuk, rode huid, zwelling en verharding van de huid, opzwellen van de enkels, voeten of vingers, zwakte, zich ziek voelen, koorts, koude rillingen, neonataal abstinentiesyndroom (onthoudingsverschijnselen bij de pasgeborene), pijn op de borst
- Abnormale levertestresultaten.

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- Infectie van de huid op de injectieplaats
- Een duizelig of draaiend gevoel (vertigo).

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- Waanvoorstellingen (hallucinaties), geluk en opgewondenheid voelen (euforie)
- Abnormale roodheid van de huid
- Pijnlijk of moeilijk urineren
- Reacties van de injectieplaats, bijvoorbeeld open zweren, een gezwollen gebied met opgehoopt pus en afsterving van cellen of weefsel op de injectieplaats.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Dit middel mag enkel door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden toegediend. Het product mee naar huis nemen of zelf toedienen door patiënten is niet toegestaan.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op het etiket van de spuit na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u zichtbare deeltjes ziet of wanneer het troebel is.

Dit middel is voor eenmalig gebruik. Elke gebruikte spuit moet worden weggegooid.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is buprenorfine.
- De andere stoffen in dit middel zijn fosfatidylcholine uit soja, glyceroldioleaat, ethanol watervrij (zie rubriek 2 “Buvidal bevat alcohol”) (alleen in wekelijkse formulering) en N-methylpyrrolidon (alleen in maandelijkse formulering).

De volgende spuiten zijn beschikbaar:

Wekelijkse injectie:

8 mg: Voorgevulde spuit die 8 mg buprenorfine bevat in 0,16 ml oplossing
16 mg: Voorgevulde spuit die 16 mg buprenorfine bevat in 0,32 ml oplossing
24 mg: Voorgevulde spuit die 24 mg buprenorfine bevat in 0,48 ml oplossing
32 mg: Voorgevulde spuit die 32 mg buprenorfine bevat in 0,64 ml oplossing

Maandelijkse injectie:

64 mg: Voorgevulde spuit die 64 mg buprenorfine bevat in 0,18 ml oplossing
96 mg: Voorgevulde spuit die 96 mg buprenorfine bevat in 0,27 ml oplossing
128 mg: Voorgevulde spuit die 128 mg buprenorfine bevat in 0,36 ml oplossing
160 mg: Voorgevulde spuit die 160 mg buprenorfine bevat in 0,45 ml oplossing

Hoe ziet Buvidal eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Buvidal is een oplossing voor injectie met verlengde afgifte. Elke voorgevulde spuit bevat een geelachtige tot gele heldere vloeistof.

De volgende verpakkingsgrootten zijn beschikbaar:

Voorgevulde spuiten die 8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 64 mg, 96 mg, 128 mg en 160 mg oplossing voor injectie bevatten.

Elke verpakking bevat 1 voorgevulde spuit met stop, naald, naaldbescherming, veiligheidsapparaat en 1 plunjerstaafje.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Camurus AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Zweden
medicalinfo@camurus.com

Fabrikant

Rechon Life Science AB
Soldatorpsvägen 5
216 13 Limhamn
Zweden

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

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

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Gebruiksaanwijzing voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

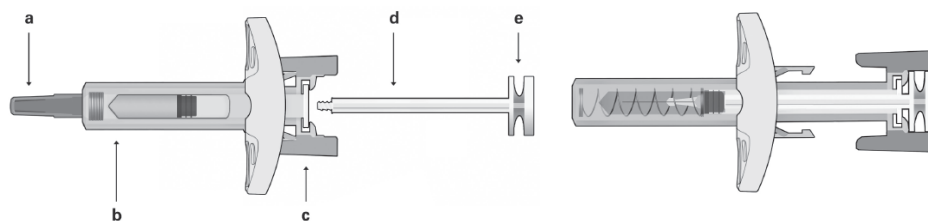
Inhoud:

1. Belangrijke informatie
2. Onderdelen van de veiligheidsspuit
3. Toediening
4. De spuit weggooien

1. Belangrijke informatie

- Injectie dient **UITSLUITEND** in subcutaan weefsel te worden toegediend. Niet gebruiken als de veiligheidsnaald gebroken is of de verpakking beschadigd is.
- De naaldbeschermingen van de veiligheidsspuit kan rubberlatex bevatten wat allergische reacties kan veroorzaken bij mensen met een latexallergie.
- Behandel de veiligheidsspuit voorzichtig om een prikaccident te voorkomen. De veiligheidsspuit bevat een veiligheidsapparaat ter beveiliging van de naald dat activeert na de injectie. De naaldbescherming helpt bij het voorkomen van prikaccidenten.
- Haal het dopje niet van de veiligheidsspuit totdat u klaar bent om te injecteren. Probeer het dopje nooit terug op de naald te doen nadat deze eraf is gehaald.
- Gooi de gebruikte veiligheidsnaald direct na gebruik weg. Gebruik de veiligheidsspuit niet opnieuw.

2. Onderdelen van de veiligheidsspuit



Afbeelding 1 Veiligheidsspuit: Vóór gebruik

- a) Naaldbescherming
- b) Spuitbeschermingslichaam
- c) Vleugels spuitbescherming
- d) Plunjer
- e) Plunjerkop

Veiligheidsspuit: Na gebruik

(met geactiveerd naaldbeschermingsmechanisme)

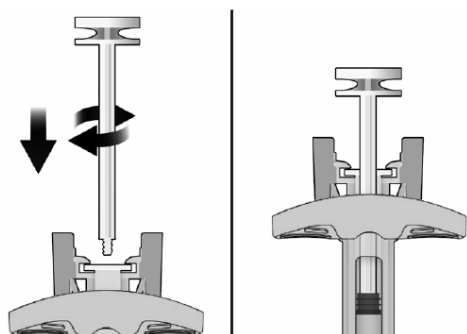
Houd er rekening mee dat het kleinste injectievolume amper zichtbaar is in het zichtvenster omdat de veer van het veiligheidsapparaat een deel van de glazen cilinder vlak bij de naald “bedekt”.

- Raak de beschermvleugels van de spuit niet aan totdat u klaar bent om te injecteren. Door ze aan te raken kan de spuitbescherming te vroeg worden geactiveerd.

- Gebruik het product niet als het op een hard oppervlak is gevallen of beschadigd is. Gebruik een nieuw product voor de injectie.

3. Toediening

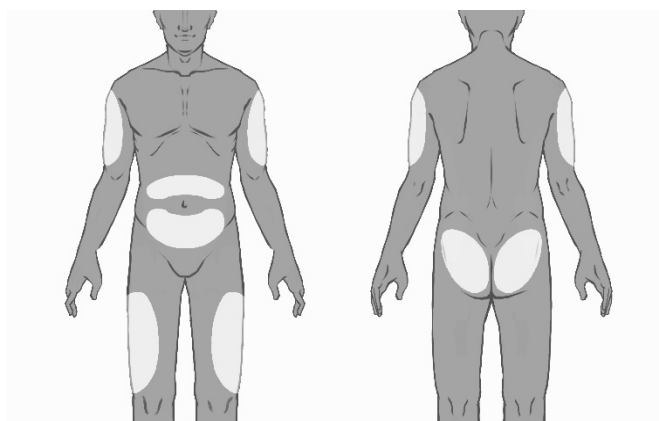
- Haal de spuit uit het kartonnen doosje: pak de spuit op bij het spuitbeschermingslichaam.
- Terwijl u de spuit stevig vasthoudt bij het inspectievenster, steekt u het plunjerstaafje in de plunjerstop door het plunjerstaafje voorzichtig met de klok mee te draaien totdat deze vast zit (zie afbeelding 2).



Afbeelding 2 Voor

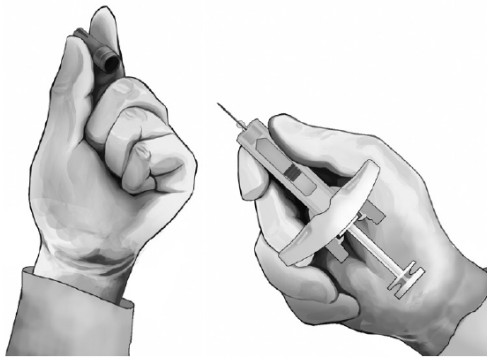
Na

- Inspecteer de veiligheidsspuit grondig:
 - Gebruik de veiligheidsspuit niet nadat de uiterste houdbaarheidsdatum die op het kartonnen doosje of op het etiket van de spuit staat, is verstreken.
 - Er kan een kleine luchtbel zichtbaar zijn. Dit is normaal.
 - De vloeistof moet helder zijn. Gebruik de veiligheidsspuit niet als er deeltjes in de vloeistof zitten of wanneer deze troebel is.
- Kies de injectieplaats. Injecties dienen te worden geroteerd tussen plekken in de billen, dij, buik of bovenarm (zie afbeelding 3) met een minimum van 8 weken voordat een eerder gebruikte injectieplaats opnieuw geïnjecteerd wordt. Injecties in de taille of in het gebied van 5 cm rondom de navel dienen voorkomen te worden.



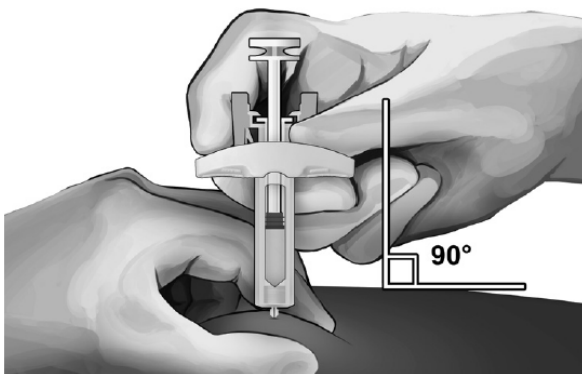
Afbeelding 3

- Doe handschoenen aan en reinig de injectieplaats met een alcoholdoekje (dit wordt niet meegeleverd in de verpakking) in een cirkelende beweging. Raak het schoongemaakte gebied niet weer aan vóór het injecteren.
- Terwijl u de veiligheidsspuit vasthoudt aan het spuitbeveiligingslichaam zoals getoond (zie afbeelding 4), trekt u de naaldbescherming er recht vanaf. Gooi de naaldbescherming direct weg (probeer het dopje nooit terug op de naald te doen). Er kan een druppel vloeistof zichtbaar zijn aan het uiteinde van de naald. Dit is normaal.



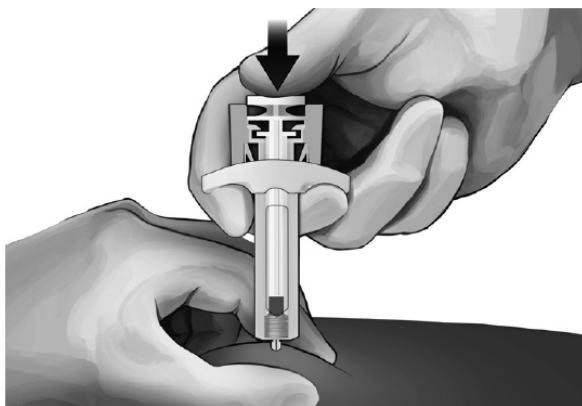
Afbeelding 4

- Knijp de huid op de injectieplaats tussen duim en vinger zoals getoond (zie afbeelding 5).
- Houd de veiligheidsspuit vast zoals getoond en breng de naald in onder een hoek van ongeveer 90° (zie afbeelding 5). Druk de naald volledig naar binnen.



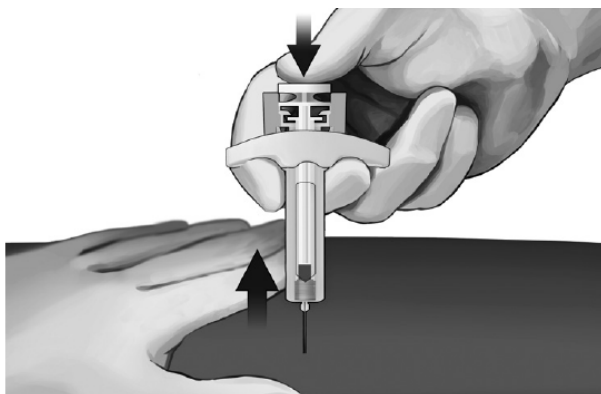
Afbeelding 5

- Terwijl u de spuit vasthoudt zoals getoond (zie afbeelding 6), drukt u de plunjer langzaam naar beneden totdat de plunjer vergrendelt tussen de vleugels van de spuitbeveiliging en alle oplossing is geïnjecteerd.



Afbeelding 6

- Trek de naald voorzichtig uit de huid. Het wordt aanbevolen om de plunjer volledig ingedrukt te houden terwijl de naald voorzichtig, recht uit de injectieplaats wordt getrokken (zie afbeelding 7).



Afbeelding 7

- Zodra de naald volledig uit de huid is verwijderd, haalt u langzaam uw duim van de plunjer zodat de naaldbescherming automatisch over de ontblote naald schuift (zie afbeelding 8). Er kan een klein beetje bloed zichtbaar zijn op de injectieplaats. Indien nodig kan dit met een watje of gaasje weggeveegd worden.



Afbeelding 8

4. De spuit weggoaien

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

BIJLAGE IV

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdates (PSUR's) voor buprenorfine (alle formuleringen behalve implantaten), heeft het PRAC de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens uit spontane bronnen en literatuur over de interacties tussen opioïden en gabapentinoïden en anticholinergica, en rekening houdend met de bestaande waarschuwingen in de productinformatie van andere opioïdenbevattende producten, heeft het PRAC geconcludeerd dat de productinformatie van producten die buprenorfine bevatten (alle formuleringen behalve implantaten) dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Gezien de beschikbare gegevens uit de literatuur en spontane meldingen over de risico's op pediatrische intoxicatie, waaronder enkele fatale gevallen, heeft het PRAC geconcludeerd dat de bijsluiter van producten die buprenorfine bevatten (alle formuleringen behalve implantaten) dienovereenkomstig moet worden gewijzigd (met uitzondering van producten waarvoor thuisgebruik door patiënten niet is toegestaan volgens de instructies in de productinformatie).

Gezien de beschikbare gegevens over het risico op medicatiefouten die verband houden met een verkeerde toedieningsweg (bijvoorbeeld intradermaal, intramusculair, intraveneus), heeft het PRAC geconcludeerd dat de productinformatie van producten die buprenorfine bevatten (alle formuleringen behalve implantaten) uitsluitend voor subcutane injectie dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Gezien de beschikbare gegevens over het risico op drugsverslaving/drugsmisbruik uit postmarketing-casusrapporten en literatuurgegevens, en rekening houdend met de bestaande waarschuwingen in de productinformatie van andere opioïdenbevattende producten, heeft het PRAC geconcludeerd dat de productinformatie van producten die buprenorfine bevatten (alle formuleringen behalve implantaten) moet worden bijgewerkt om de etikettering over het risico op drugsverslaving/drugsmisbruik te versterken door de toevoeging van negatieve gevolgen van opioïdengebruiksstoornissen en risicofactoren die zijn vastgesteld in overeenstemming met de formuleringen die al voor andere opioïden zijn geïmplementeerd.

Gezien de beschikbare gegevens over tandcariës uit de literatuur en spontane meldingen, waaronder in sommige gevallen een nauw tijdsverband, en met het oog op een plausibel werkingsmechanisme, is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen buprenorfine (alle formuleringen behalve implantaten) voor oromucosaal gebruik en cariës op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die buprenorfine bevatten (alle formuleringen behalve implantaten) voor oromucosaal gebruik dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor buprenorfine (alle formuleringen behalve implantaten) is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) buprenorfine (alle formuleringen behalve implantaten) bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.