

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Buprenorfine Neuraxpharm 0,4 mg film voor sublinguaal gebruik  
Buprenorfine Neuraxpharm 4 mg film voor sublinguaal gebruik  
Buprenorfine Neuraxpharm 6 mg film voor sublinguaal gebruik  
Buprenorfine Neuraxpharm 8 mg film voor sublinguaal gebruik

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

### Buprenorfine Neuraxpharm 0,4 mg film voor sublinguaal gebruik

Elke film voor sublinguaal gebruik bevat 0,4 mg buprenorfine (als hydrochloride).

### Buprenorfine Neuraxpharm 4 mg film voor sublinguaal gebruik

Elke film voor sublinguaal gebruik bevat 4 mg buprenorfine (als hydrochloride).

### Buprenorfine Neuraxpharm 6 mg film voor sublinguaal gebruik

Elke film voor sublinguaal gebruik bevat 6 mg buprenorfine (als hydrochloride).

### Buprenorfine Neuraxpharm 8 mg film voor sublinguaal gebruik

Elke film voor sublinguaal gebruik bevat 8 mg buprenorfine (als hydrochloride).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Film voor sublinguaal gebruik

### Buprenorfine Neuraxpharm 0,4 mg film voor sublinguaal gebruik

Lichtgele, vierkante, ondoorzichtige film voor sublinguaal gebruik, bedrukt met een of meerdere “0,4” op één zijde en met nominale afmeting van 15 mm × 15 mm.

### Buprenorfine Neuraxpharm 4 mg film voor sublinguaal gebruik

Witte, rechthoekige, ondoorzichtige film voor sublinguaal gebruik, bedrukt met een of meerdere “4” op één zijde en met nominale afmeting van 15 mm × 15 mm.

### Buprenorfine Neuraxpharm 6 mg film voor sublinguaal gebruik

Witte, rechthoekige, ondoorzichtige film voor sublinguaal gebruik, bedrukt met een of meerdere “6” op één zijde en met nominale afmeting van 20 mm × 17 mm.

### Buprenorfine Neuraxpharm 8 mg film voor sublinguaal gebruik

Witte, rechthoekige, ondoorzichtige film voor sublinguaal gebruik, bedrukt met een of meerdere “8” op één zijde en met nominale afmeting van 20 mm × 22 mm.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Substitutiebehandeling bij afhankelijkheid van opioïd, binnen een uitgebreid therapeutisch monitoringskader van medische, sociale en psychologische behandeling.

De behandeling is bedoeld voor gebruik bij volwassenen en adolescenten van 15 jaar en ouder die hebben ingestemd met behandeling voor verslaving.

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling moet plaatsvinden onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van opiaatafhankelijkheid/-verslaving.

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

##### *Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel*

Voorafgaand aan de start van de behandeling moet rekening worden gehouden met het type opioïdafhankelijkheid (d.w.z. lang- of kortwerkend opioïd), de tijd sinds het laatste opioïdgebruik en de mate van opioïdafhankelijkheid. Om precipiterende ontwenningsverschijnselen te voorkomen, mag inductie met buprenorfine alleen worden uitgevoerd wanneer objectieve en duidelijke tekenen van onthouding duidelijk zijn (aangetoond door een score die wijst op lichte tot matige ontwenningsverschijnselen volgens de gevalideerde *Clinical Opioid Withdrawal Scale*, COWS).

Bij patiënten die afhankelijk zijn van heroïne of kortwerkende opioïden, moet de eerste dosis buprenorfine worden gebruikt wanneer tekenen van ontwenning verschijnen, maar niet eerder dan 6 uur nadat de patiënt voor het laatst opioïden heeft gebruikt.

Voor patiënten die methadon krijgen, moet de dosis methadon worden verlaagd tot maximaal 30 mg/dag voordat met de behandeling met buprenorfine wordt begonnen. De lange halfwaardetijd van methadon moet worden overwogen wanneer begonnen wordt met buprenorfine. De eerste dosis buprenorfine mag alleen worden gebruikt wanneer er tekenen van ontwenning verschijnen, maar niet eerder dan 24 uur nadat de patiënt voor het laatst methadon heeft gebruikt. Buprenorfine kan ontwenningsverschijnselen veroorzaken bij patiënten die afhankelijk zijn van methadon.

#### Dosering

##### *Instellen van de therapie (inductie)*

De aanbevolen startdosis bij volwassenen en adolescenten ouder dan 15 jaar bedraagt 2 tot 4 mg als enkelvoudige dagelijkse dosis. Op dag één kan een extra 2 tot 4 mg worden toegediend, afhankelijk van de behoefte van de individuele patiënt. Buprenorfine Neuraxpharm mag alleen worden gebruikt voor het instellen van de behandeling wanneer een enkelvoudige dagelijkse aanvangsdosis van 4 mg is geïndiceerd.

Bij het instellen van de behandeling wordt dagelijks toezicht op de toediening aanbevolen om te zorgen voor een goede sublinguale plaatsing van de film en om de respons van de patiënt op de behandeling te observeren als leidraad voor doeltreffende dosistitratie in overeenstemming met het klinische effect.

##### *Dosisaanpassing en onderhoudsbehandeling*

Na het instellen van de behandeling op dag één moet de patiënt gedurende de volgende paar dagen worden gestabiliseerd tot een onderhoudsdosis door de dosis progressief aan te passen in overeenstemming met het klinische effect op de individuele patiënt. Dosistitratie vindt plaats op geleide van herbeoordeling van de klinische en psychologische status van de patiënt en mag niet hoger worden dan een maximale enkelvoudige dagelijkse dosis van 24 mg buprenorfine. Dosistitratiestappen kunnen worden bereikt via combinaties van sterktes van 0,4 mg, 4 mg, 6 mg en 8 mg.

Dagelijkse toediening van buprenorfine wordt aanbevolen, vooral tijdens het instellen van de behandeling. Vervolgens kan de patiënt na stabilisatie een voorraad van het product krijgen die voldoende is voor meerdere dagen behandeling. Het wordt echter aanbevolen om de hoeveelheid uitgereikt product te beperken tot maximaal 7 dagen.

### *Minder dan dagelijkse toediening*

Nadat voldoende stabilisatie is bereikt, kan de toedieningsfrequentie worden verlaagd tot toediening om de dag van tweemaal de individueel getitreerde dagelijkse dosis. Zo kan een patiënt die gestabiliseerd is bij toediening van een dagelijkse dosis van 8 mg buprenorfine om de andere dag 16 mg buprenorfine krijgen, zonder dosis op de tussenliggende dagen. Nadat voldoende stabilisatie is bereikt, kan bij sommige patiënten de toedieningsfrequentie worden verlaagd tot 3 keer per week (bijvoorbeeld op maandag, woensdag en vrijdag). De dosis op maandag en woensdag moet tweemaal de individueel getitreerde dagelijkse dosis zijn, en de dosis op vrijdag moet driemaal de individueel getitreerde dagelijkse dosis zijn, zonder dosis op de tussenliggende dagen. De dosis die op eender welke dag wordt gegeven, mag echter niet hoger zijn dan 24 mg buprenorfine. Voor patiënten bij wie een getitreerde dagelijkse dosis hoger is dan 8 mg buprenorfine/dag is dit regime mogelijk niet geschikt.

### *Afbouwen van de medicatie*

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

### *Wisselen tussen buprenorfine film voor sublinguaal gebruik en andere buprenorfinegeneesmiddelen (indien van toepassing)*

In klinische onderzoeken is aangetoond dat de farmacokinetiek van buprenorfine film van 0,4 mg, 4 mg, 6 mg en 8 mg vergelijkbaar is met de respectievelijke dosissterktes van Subutex® buprenorfine tabletten voor sublinguaal gebruik. Bij het wisselen tussen film en tabletten voor sublinguaal gebruik moet de patiënt toch worden gemonitord in het geval de dosis moet worden aangepast.

Uitwisselbaarheid met andere buprenorfinegeneesmiddelen (behalve tabletten voor sublinguaal gebruik) werd niet onderzocht. Bij het wisselen tussen geneesmiddelen kunnen dosisaanpassingen noodzakelijk zijn. Patiënten moeten worden gemonitord op overdosering, ontwenningsverschijnselen of andere indicaties van onderdosering.

### Speciale populaties

#### *Ouderen*

De veiligheid en werkzaamheid van buprenorfine bij patiënten ouder dan 65 jaar zijn niet vastgesteld. Er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

#### *Leverinsufficiëntie*

Leverfunctietests bij de baseline en documentatie van virale hepatitisstatus worden aanbevolen voorafgaand aan het begin van de behandeling.

De effecten van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van buprenorfine werden geëvalueerd in een postmarketingonderzoek. Buprenorfine wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever en bij patiënten met leverinsufficiëntie werden de plasmaspiegels hoger bevonden voor buprenorfine. Systemische blootstelling wordt marginaal verhoogd bij proefpersonen met lichte leverinsufficiëntie en er wordt geen dosisaanpassing nodig geacht. Na toediening van een enkelvoudige dosis van 2 mg is de totale systemische blootstelling significant verhoogd bij matige (1,6 maal) en ernstige (2,8 maal) leverfunctiestoornis in vergelijking met gezonde proefpersonen. Patiënten moeten worden gemonitord op tekenen en symptomen van toxiciteit of overdosering veroorzaakt door verhoogde buprenorfinespiegels. Buprenorfine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met matige leverinsufficiëntie en verlaging van de instellings- en onderhoudsdoses moet worden overwogen. Gezien de uitgesproken hogere blootstelling bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en de mogelijkheid op meer accumulatie na herhaalde toediening mag buprenorfine niet worden gebruikt bij dergelijke patiënten (zie rubriek 4.3 en 5.2).

Patiënten die positief zijn voor virale hepatitis, gelijktijdig andere geneesmiddelen gebruiken (zie rubriek 4.5) en/of een bestaande leverfunctiestoornis hebben, lopen een groter risico op versneld leverletsel. Leverfunctietests bij de baseline en documentatie van virale hepatitisstatus worden aanbevolen voorafgaand aan het begin van de behandeling. Regelmatige monitoring van de leverfunctie wordt aanbevolen (zie rubriek 4.4).

#### *Nierinsufficiëntie*

Aanpassing van de dosis buprenorfine is over het algemeen niet vereist bij patiënten met nierinsufficiëntie. Voorzichtigheid is geboden bij toediening aan patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min) (zie rubriek 4.4 en 5.2).

#### *Pediatrische patiënten*

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

#### Wijze van toediening

Sublinguaal gebruik.

Artsen dienen patiënten te adviseren dat het sublinguaal gebruik het enige doeltreffende en veilige gebruik van dit geneesmiddel is.

Het geneesmiddel moet onmiddellijk na verwijdering ervan uit de primaire verpakking worden toegediend.

De film mag niet worden doorgeslikt. De film moet onder de tong worden geplaatst totdat deze volledig is opgelost, wat meestal binnen 10 tot 15 minuten gebeurt. Het wordt aangeraden dat patiënten hun mond bevochtigen voorafgaand aan toediening. Patiënten mogen de film niet bewegen nadat ze deze onder de tong hebben geplaatst, en mogen evenmin eten of drinken totdat de film volledig is opgelost. De film mag na plaatsing niet worden verplaatst en de juiste toedieningstechniek moet aan de patiënt worden getoond.

Als een extra film nodig is om de voorgeschreven dosis te bereiken, moet deze onder de tong worden geplaatst nadat de eerste film volledig is opgelost.

Voor dosisaanpassing mogen de films voorafgaand aan toediening niet worden gesplitst.

Behandelingsdoelen en stopzetting

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

#### 4.3 Contra-indicaties

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

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

##### Verkeerd gebruik, misbruik en oneigenlijk gebruik

Buprenorfine kan net als andere legaal of illegaal gebruikte opioïden verkeerd worden gebruikt of misbruikt. Sommige risico's bij verkeerd gebruik en misbruik zijn onder meer overdosering, verspreiding van via bloed overdraagbare virale of gelokaliseerde en systemische infecties, ademhalingsdepressie en leverletsel. Wanneer buprenorfine verkeerd wordt gebruikt door iemand anders dan de beoogde patiënt bestaat er een bijkomend risico dat die personen afhankelijk worden van buprenorfine als primaire drug, wat kan optreden als het geneesmiddel rechtstreeks door de beoogde patiënt wordt gedistribueerd voor illegaal gebruik of als het geneesmiddel niet wordt beschermd tegen diefstal.

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

Suboptimale behandeling met buprenorfine kan leiden tot verkeerd gebruik van het geneesmiddel door de patiënt, wat leidt tot een overdosis of het stopzetten van de behandeling. Een patiënt die een te lage dosis buprenorfine krijgt, kan als reactie op ontweningsverschijnselen die niet onder controle zijn zelf opioïden, alcohol of andere sedativa/hypnotica zoals benzodiazepinen blijven gebruiken.

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

##### Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

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

## Ademhalingsdepressie

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

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

Patiënten met de bovengenoemde lichamelijke en/of farmacologische risicofactoren moeten worden gemonitord en dosisverlaging kan worden overwogen.

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

## Onderdrukking van het centraal zenuwstelsel

Buprenorfine kan slaperigheid veroorzaken, met name wanneer het wordt gebruikt in combinatie met alcohol of middelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken (zoals benzodiazepinen, kalmerende middelen, sedativa of hypnotica) (zie rubriek 4.5 en 4.7).

## Risico van gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepinen, gabapentinoïden of gerelateerde geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik van buprenorfine en sedativa zoals benzodiazepinen, gabapentinoïden of gerelateerde geneesmiddelen kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's moet het gelijktijdig voorschrijven van deze kalmerende geneesmiddelen voorbehouden worden aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Als besloten wordt om buprenorfine gelijktijdig met sedativa voor te schrijven, moet de laagste werkzame dosis van de sedativa gebruikt worden en moet de duur van de behandeling zo kort mogelijk zijn. De patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit opzicht wordt het sterk aanbevolen om patiënten en hun zorgverleners te informeren zodat ze zich bewust kunnen zijn van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

## Tolerantie en stoornis in het gebruik van een opioïd (misbruik en afhankelijkheid)

Tolerantie, fysieke en psychologische afhankelijkheid en een stoornis in het gebruik van een opioïd (*opioid use disorder*, OUD) kunnen ontstaan bij herhaalde toediening van opioïden zoals Buprenorfine Neuraxpharm. Verkeerd gebruik of opzettelijk misbruik van Buprenorfine Neuraxpharm kan leiden tot overdosering en/of overlijden. Het risico op het ontwikkelen van OUD is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of familiegeschiedenis (ouders of broers/zussen) van een stoornis in het gebruik van een middel (waaronder een stoornis in alcoholgebruik), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere psychische aandoeningen (bijv. ernstige depressie, angst en persoonlijkheidsstoornissen).

Voordat de behandeling met Buprenorfine Neuraxpharm wordt ingesteld en tijdens de behandeling dienen behandelingsdoelen en een stopzettingsplan met de patiënt te worden overeengekomen (zie rubriek 4.2).

Patiënten moeten worden gemonitord op tekenen van middelzoekend gedrag (bijv. te vroege aanvragen voor aanvulling van bestaande recepten). Dit omvat de beoordeling van gelijktijdige opioïden en psychoactieve geneesmiddelen (zoals benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van OUD moet overleg met een verslavingsspecialist worden overwogen.

### Serotoninesyndroom

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

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

Symptomen van het serotoninesyndroom zijn onder meer veranderingen in de mentale toestand, autonome instabiliteit, neuromusculaire afwijkingen en/of gastro-intestinale symptomen.

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

### Hepatitis en hepatische voorvallen

Ernstige gevallen van acuut leverletsel zijn gemeld in de context van verkeerd gebruik, met name bij intraveneus gebruik (zie rubriek 4.8). Deze leverbeschadigingen werden voornamelijk waargenomen bij de hoge doses en kunnen het gevolg zijn van een mitochondriale toxiciteit. In veel gevallen kan de aanwezigheid van reeds bestaande mitochondriale stoornis (genetische ziekten, leverenzymafwijkingen, infectie met hepatitis B- of hepatitis C-virus, alcoholmisbruik, anorexie, gelijktijdig gebruik van andere mogelijk hepatotoxische geneesmiddelen) en het blijven injecteren van drugs een oorzakelijke of bijdragende rol hebben. Patiënten die positief zijn voor virale hepatitis, gelijktijdige geneesmiddelen gebruiken (zie rubriek 4.5) en/of bestaande leverfunctiestoornis hebben, lopen een groter risico op leverschade. Deze onderliggende factoren moeten in overweging worden genomen voordat buprenorfine wordt voorgeschreven en tijdens de behandeling (zie rubriek 4.2).

Wanneer een hepatisch voorval wordt vermoed, is verdere biologische en etiologische evaluatie vereist. Afhankelijk van de bevindingen kan het geneesmiddel voorzichtig worden stopgezet om het ontwenningssyndroom te voorkomen en om te voorkomen dat het gebruik van illegale drugs wordt hervat. Als de behandeling wordt voortgezet, moet de leverfunctie nauwlettend worden gemonitord.

### Opwekken van ontwenningsverschijnselen van opioïden

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

Ontwenningsverschijnselen kunnen ook verband houden met suboptimale dosering.

### Allergische reacties

Gevalen van acute en chronische overgevoeligheid voor buprenorfine werden zowel in klinische onderzoeken als in de postmarketingervaring gemeld. De meest voorkomende tekenen en symptomen zijn huiduitslag, urticaria en pruritus. Er werden gevallen van bronchospasme, angio-oedeem en anafylactische shock gemeld. Een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor buprenorfine is een contra-indicatie voor gebruik van buprenorfine.

### Leverinsufficiëntie

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

### Nierinsufficiëntie

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

### CYP3A4-remmers

Combinatie met krachtige CYP3A4-remmers zoals ketoconazol en ritonavir kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van buprenorfine. Patiënten die buprenorfine krijgen, moeten nauwlettend worden gemonitord en kunnen dosisverlaging nodig hebben indien de dosis gecombineerd wordt met krachtige CYP3A4-remmers (zie rubriek 4.5).

### Algemene waarschuwingen opioïdklasse

Opioïden kunnen orthostatische hypotensie veroorzaken.

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

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

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

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

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

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

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

#### Hulpstoffen met bekend effect

##### *Natrium*

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

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

#### Niet aanbevolen combinaties

##### *Alcohol*

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

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

##### *Sedativa zoals benzodiazepinen, gabapentinoïden of verwante stoffen*

Gelijktijdig gebruik van opioïden met sedativa zoals benzodiazepinen (bijv. diazepam, temazepam, alprazolam), gabapentinoïden (bijv. pregabaline, gabapentine) of verwante stoffen zoals barbituraten (bijv. fenobarbital) of chloralhydraat verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden als gevolg van het bijkomstige onderdrukkende effect op het centraal zenuwstelsel. De doses en de duur van gelijktijdig gebruik moeten worden beperkt (zie rubriek 4.4). Patiënten moeten worden gewaarschuwd dat het uiterst gevaarlijk is om zelf niet-voorgeschreven benzodiazepinen toe te dienen terwijl ze dit product gebruiken en moeten ook worden gewaarschuwd om benzodiazepinen alleen volgens voorschrift gelijktijdig te gebruiken (zie rubriek 4.4).

##### *Andere geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken, zoals andere opioïdderivaten (bijv. methadon, analgetica en antitussiva), bepaalde antidepressiva, sedatieve H1-receptorantagonisten, benzodiazepinen, andere anxiolytica dan benzodiazepinen, neuroleptica, clonidine en verwante stoffen*

Gelijktijdig gebruik samen met deze stoffen verhoogt het onderdrukkend effect op het centraal zenuwstelsel. Het verminderde niveau van alertheid kan het besturen van voertuigen en het gebruik van machines gevaarlijk maken. Bij barbituraten is er bovendien sprake van een verhoogd risico op ademhalingsdepressie.

##### *Naltrexon en nalmefeen*

Opioïdantagonisten die de farmacologische effecten van buprenorfine kunnen blokkeren. Bij patiënten met opioïdafhankelijkheid die momenteel een behandeling met buprenorfine krijgen, kan naltrexon of nalmefeen een plots optreden van langdurige en hevige opioïdontwenningssverschijnselen veroorzaken. Voor patiënten die momenteel behandeling met naltrexon of nalmefeen krijgen, kunnen de beoogde therapeutische effecten van toediening van buprenorfine worden geblokkeerd.

##### *Opioïde analgetica zoals morfine*

Geschikte pijnstilling kan moeilijk te bereiken zijn bij het toedienen van een volledige opioïdagonist aan patiënten die buprenorfine krijgen. De kans op overdosering bestaat ook met een volledige agonist, vooral wanneer wordt geprobeerd om de gedeeltelijk agonistische effecten van buprenorfine tegen te gaan, of wanneer de plasmaspiegels van buprenorfine dalen. Patiënten met een behoefte aan pijnstilling en een behandeling voor opioïdafhankelijkheid kunnen het best worden behandeld door multidisciplinaire teams die specialisten op het gebied van zowel pijn als opioïdafhankelijkheid omvatten.

*Serotonerge geneesmiddelen, zoals MAO-remmers, selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine-norepinefrineheropnameremmers (SNRI's) of tricyclische antidepressiva*  
Het risico op serotoninesyndroom, een mogelijk levensbedreigende aandoening, is verhoogd (zie rubriek 4.4).

#### *CYP3A4-remmers*

Een interactiestudie van buprenorfine met ketoconazol (een krachtige CYP3A4-remmer) resulteerde in een verhoogde  $C_{max}$  en AUC (gebied onder de curve) van buprenorfine (respectievelijk ongeveer 50% en 70%) en, in mindere mate, van norbuprenorfine. Patiënten die buprenorfine krijgen, moeten nauwlettend worden gemonitord en kunnen dosisverlaging nodig hebben indien gecombineerd met krachtige CYP3A4-remmers (bijv. proteaseremmers zoals ritonavir, nelfinavir of indinavir, of azol-gebaseerde antifungale middelen zoals ketoconazol, itraconazol, voriconazol of posaconazol).

#### *CYP3A4-inductoren*

In een bij gezonde vrijwilligers uitgevoerd klinisch onderzoek vertoonde de combinatie van buprenorfine met ofwel rifampicine of rifabutine een afname van respectievelijk 70% en 35% in plasmabuprenorfinespiegels, en het begin van ontwenningssverschijnselen bij 50% van de 12 vrijwilligers. Daarom wordt aanbevolen dat patiënten die buprenorfine krijgen nauwlettend worden gemonitord indien inductoren (bijv. fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne, rifampicine) gelijktijdig worden toegediend en moet de dosis buprenorfine of CYP3A4-inductor mogelijk dienovereenkomstig worden aangepast.

#### *Anticholinergica of geneesmiddelen met anticholinergische activiteit*

Gelijktijdige toediening van buprenorfine met anticholinergica of geneesmiddelen met anticholinerge activiteit (bijv. tricyclische antidepressiva, antihistaminica, antipsychotica, spierverslappers, antiparkinsonmiddelen) kan leiden tot verhoogde anticholinerge bijwerkingen.

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

### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van buprenorfine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is geen reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Buprenorfine mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als het mogelijke voordeel opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Chronisch gebruik van buprenorfine door de moeder aan het einde van de zwangerschap, aan welke dosis dan ook, kan leiden tot neonataal abstinentiesyndroom (huilen met hoge stem, slecht eten, abnormale slaap, prikkelbaarheid, tremor, hypertonie, myoclonus of convulsies. Dit syndroom treedt enkele uren tot enkele dagen na de geboorte op. Er zijn ook gevallen van ademhalingsstoornissen bij pasgeborenen gemeld. Als de moeder tot aan het einde van de zwangerschap wordt behandeld, moet daarom neonatale controle worden overwogen tijdens de eerste postnatale dagen.

### Borstvoeding

Zeer kleine hoeveelheden buprenorfine en de metaboliet ervan komen in de moedermelk terecht. Deze hoeveelheden zijn niet voldoende om het neonataal abstinentiesyndroom te voorkomen, wat later kan optreden bij zuigelingen die borstvoeding krijgen. Na evaluatie van individuele risicofactoren kan borstvoeding worden overwogen bij met buprenorfine behandelde patiënten.

### Vruchtbaarheid

Er zijn beperkte gegevens over de effecten van buprenorfine op de menselijke vruchtbaarheid. In een onderzoek met farmacologische doses bij muizen werden een atrofie en een tubulaire mineralisatie van de testis aangetoond bij behandelde dieren. Er werden geen bijwerkingen op de vruchtbaarheid waargenomen in onderzoeken bij ratten. Er werd echter moeite met de bevalling opgemerkt (zie rubriek 5.3).

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

Buprenorfine heeft lichte tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen wanneer het wordt toegediend aan opioïdafhankelijke patiënten. Dit geneesmiddel kan slaperigheid, duizeligheid of stoornis in het denkvermogen veroorzaken, vooral tijdens de inductie van de behandeling en dosisaanpassing. Als het samen wordt gebruikt met alcohol of een middel dat het centraal zenuwstelsel onderdrukt, is het effect waarschijnlijk meer uitgesproken (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Patiënten moeten worden gewaarschuwd geen voertuigen te besturen of geen gevaarlijke machines te bedienen in het geval dat buprenorfine hun vermogen om dergelijke activiteiten uit te voeren negatief zou beïnvloeden.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde behandelingsgerelateerde bijwerkingen die tijdens de klinische hoofdonderzoeken werden gemeld, waren symptomen die vaak geassocieerd werden met onthouding van geneesmiddel (d.w.z. slapeloosheid, hoofdpijn, misselijkheid, hyperhidrose en pijn).

##### Tabel met lijst van bijwerkingen

Tabel 1 geeft een overzicht van bijwerkingen die met een hogere incidentie werden gemeld bij patiënten die tijdens een klinisch hoofdonderzoek werden behandeld met buprenorfine (n=103) versus placebo (n=107).

De frequentie van mogelijke bijwerkingen die hieronder worden vermeld, wordt gedefinieerd aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ). En frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| <b>Tabel 1: Bijwerkingen waargenomen in klinische hoofdonderzoeken en/of toezicht na verlening van de handelsvergunning, vermeld per lichaamssysteem</b> |                           |                                                                               |                      |                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------|
| <b>Systeem/orgaanklasse</b>                                                                                                                              | <b>Zeer vaak</b>          | <b>Vaak</b>                                                                   | <b>Zelden</b>        | <b>Niet bekend</b>            |
| <b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>                                                                                                             | Infectie                  | Faryngitis                                                                    |                      | Tandheelkundige cariës        |
| <b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>                                                                                                                        |                           |                                                                               |                      | Overgevoeligheidsreacties     |
| <b>Psychische stoornissen</b>                                                                                                                            | Slapeloosheid             | Agitatie<br>Angst<br>Nervositeit                                              | Hallucinatie         | Geneesmiddelenafhankelijkheid |
| <b>Zenuwstelsel-aandoeningen</b>                                                                                                                         | Hoofdpijn                 | Migraine<br>Paresthesie<br>Slaperigheid<br>Syncope<br>Vertigo<br>Hyperkinesie |                      |                               |
| <b>Bloedvat-aandoeningen</b>                                                                                                                             |                           | Orthostatische hypotensie                                                     |                      |                               |
| <b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</b>                                                                                        |                           | Dyspneu                                                                       | Ademhalingsdepressie |                               |
| <b>Maagdarmsstelsel-aandoeningen</b>                                                                                                                     | Misselijkheid<br>Buikpijn | Obstipatie, overgeven                                                         |                      |                               |

|                                                              |                                  |                          |  |                                              |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------|--|----------------------------------------------|
| <b>Lever- en galaandoeningen</b>                             |                                  |                          |  | Verhoogde transaminasen, Hepatitis Geelzucht |
| <b>Huid- en onderhuid-aandoeningen</b>                       | Hyperhidrose                     |                          |  |                                              |
| <b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>       |                                  | Spierspasmen             |  |                                              |
| <b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>           |                                  | Dysmenorroe<br>Leukorroe |  |                                              |
| <b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b> | Geneesmiddel-ontwenningssyndroom | Asthenie                 |  | Neonataal abstinentiesyndroom                |

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### *Geneesmiddelverslaving*

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

##### *Ademhalingsdepressie*

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

##### *Neonataal abstinentiesyndroom*

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

##### *Overgevoeligheidsreacties*

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

##### *Verhoogde transaminasen, hepatitis, geelzucht*

Verhoogde levertransaminasen en hepatitis met geelzucht die over het algemeen op gunstige wijze verdwenen (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 nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

Buprenorfine lijkt een theoretisch brede veiligheidsmarge te hebben omdat het de gedeeltelijke eigenschappen van een opioïdagonist heeft.

### Symptomen

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

### Behandeling/maatregelen

In geval van overdosering moeten algemene ondersteunende maatregelen worden genomen, waaronder nauwlettende monitoring van de respiratoire en cardiale status van de patiënt.

Symptomatische behandeling van ademhalingsdepressie en standaard maatregelen voor intensieve zorg moeten worden uitgevoerd. Indien nodig moet er worden gezorgd voor een doorgankelijke luchtweg en geassisteerde of gecontroleerde beademing.

De patiënt moet worden overgebracht naar een omgeving waar volledige reanimatiefaciliteiten beschikbaar zijn.

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

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

Als naloxon wordt gebruikt, moet rekening worden gehouden met de lange werkingsduur van buprenorfine bij het bepalen van de duur van de behandeling en het medisch toezicht dat nodig is, om de effecten van een overdosis om te keren. Naloxon kan sneller worden geklaard dan buprenorfine, waardoor symptomen van overdosering met buprenorfine die eerder onder controle waren, kunnen terugkeren, en een continue infusie nodig kan zijn. Snelheid van continue intraveneuze infusie moet worden getitreerd op basis van de respons van de patiënt. Als infusie niet mogelijk is, kan herhaalde toediening van naloxon nodig zijn.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere geneesmiddelen voor het zenuwstelsel, geneesmiddelen die worden gebruikt bij opioïdverslaving, ATC-code: N07BC01

### Werkingsmechanisme

Buprenorfine is een gedeeltelijke opioïdagonist/-antagonist die zich hecht aan de  $\mu$ - (mu) en  $\kappa$ - (kappa) receptoren van de hersenen. De activiteit ervan bij onderhoudsbehandeling van opioïdafhankelijkheid wordt toegeschreven aan de langzaam omkeerbare binding ervan aan de  $\mu$ -receptoren die, over een langere periode, de behoefte van de verslaafde patiënten aan geneesmiddelen kunnen minimaliseren.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### Absorptie

Wanneer buprenorfine oraal wordt ingenomen, ondergaat het een first-pass levermetabolisme met N-dealkylatie en glucuroconjugatie in de dunne darm en de lever. Het gebruik van deze medicatie via orale weg is daarom niet geschikt.

Piekplasmaconcentraties worden 90 minuten na sublinguale toediening bereikt en de maximale dosis-concentratierelatie is dosisafhankelijk maar niet dosisproportioneel in het dosisbereik tussen 2 mg en 24 mg buprenorfine.

De plasmaconcentraties van buprenorfine namen toe met toenemende sublinguale dosis buprenorfine.

**Tabel 2: Gemiddelde (standaarddeviatie) farmacokinetische parameters van buprenorfine**

|                                          | <b>0,4 mg</b>  | <b>8 mg</b>        |
|------------------------------------------|----------------|--------------------|
| <b>C<sub>max</sub> pg/ml</b>             | 604,65 (214)   | 8.191,85 (2.978)   |
| <b>T<sub>max</sub> *(u)</b>              | 1,38           | 1,00               |
| <b>AUC<sub>0-72 uur</sub> uur ×pg/ml</b> | 3.338,51 (992) | 48.051,47 (13.179) |

\*Mediaan

#### Distributie

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

#### Metabolisme

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

#### Eliminatie

Eliminatie van buprenorfine is bi- of tri-exponentieel, met een lange terminale eliminatiefase van 20-25 uur, gedeeltelijk vanwege reabsorptie van buprenorfine na intestinale hydrolyse van het geconjugeerde derivaat, en gedeeltelijk vanwege de sterk lipofiele aard van het molecuul. De mediane halfwaardetijden waargenomen voor doses van 0,4 mg en 8 mg waren respectievelijk 25,37 en 26,45 uur.

#### Uitscheiding

Buprenorfine wordt hoofdzakelijk uitgescheiden in de ontlasting door middel van galexcretie van de glucurogeconjugeerde metabolieten (70%), de rest wordt uitgescheiden in de urine.

#### Speciale populaties

##### *Leverinsufficiëntie*

Buprenorfine wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever en bij patiënten met leverinsufficiëntie werden de plasmaspiegels hoger bevonden voor buprenorfine. Tabel 3 geeft een overzicht van de resultaten van een klinisch onderzoek waarin de blootstelling aan buprenorfine werd bepaald na toediening van een sublinguaal tablet buprenorfine/naloxon 2,0/0,5 mg bij gezonde proefpersonen en bij proefpersonen met verschillende gradaties van leverinsufficiëntie.

| <b>Tabel 3: Effect van leverinsufficiëntie op farmacokinetische parameters van buprenorfine na toediening van buprenorfine/naloxon (verandering ten opzichte van gezonde proefpersonen)</b> |                                                               |                                                               |                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>Farmacokinetische parameters</b>                                                                                                                                                         | <b>Lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse A) (n=9)</b> | <b>Matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse B) (n=8)</b> | <b>Ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse C) (n=8)</b> |
| <b>Buprenorfine</b>                                                                                                                                                                         |                                                               |                                                               |                                                                 |
| C <sub>max</sub>                                                                                                                                                                            | 1,2-voudige toename                                           | 1,1-voudige toename                                           | 1,7-voudige toename                                             |
| AUC <sub>last</sub>                                                                                                                                                                         | Vergelijkbaar met controle                                    | 1,6-voudige toename                                           | 2,8-voudige toename                                             |

In het algemeen nam de plasmablootstelling aan buprenorfine ongeveer 3-voudig toe bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Onderzoek naar chronische toxiciteit bij vier soorten (knaagdieren en niet-knaagdieren) via vier verschillende toedieningsroutes heeft geen enkel klinisch relevant element aangetoond. In één oraal onderzoek van één jaar bij honden is een levertoxiciteit waargenomen bij een zeer hoge dosis (75 mg/kg).

Teratologieonderzoeken uitgevoerd bij ratten en konijnen laten toe om te concluderen dat buprenorfine niet embryotoxisch noch teratogeen is. Er is geen ongewenst effect op de vruchtbaarheid gemeld bij ratten, maar er is wel een hoge peri- en postnatale mortaliteit waargenomen bij deze soorten bij intramusculaire en orale toedieningsroutes, als gevolg van moeilijke geboorte en beperking van maternale borstvoeding.

In een standaard reeks testen is geen bewijs van genotoxisch potentieel aangetoond.

Carcinogeniteitsonderzoeken bij muizen en ratten tonen aan dat er geen verschil is in de incidenties van verschillende tumortypes tussen de controledieren en met buprenorfine behandelde dieren. In een onderzoek uitgevoerd met farmacologische doses bij muizen zijn echter een atrofie en een tubulaire mineralisatie van testis aangetoond bij behandelde dieren.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Hypromellose  
Maltodextrine  
Polysorbaat 20  
Carbomeer  
Glycerol  
Titaandioxide (E171)  
Natriumcitraat  
Citroenzuurmonohydraat  
Gedeeltelijk gedementholiseerde muntolie  
Sucralose  
Gebutyleerd hydroxytolueen (E321)  
Gebutyleerd hydroxyanisol (E320)  
Drukinkt (hypromellose, propyleenglycol [E1520], ijzeroxide zwart [E172])

Buprenorfine Neuraxpharm 0,4 mg film voor sublinguaal gebruik

IJzeroxide geel (E172)

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

Buprenorfine Neuraxpharm 0,4 mg film voor sublinguaal gebruik  
2 jaar

Buprenorfine Neuraxpharm 4 mg, 6 mg, 8 mg film voor sublinguaal gebruik  
30 maanden

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

### Buprenorfine Neuraxpharm 0,4 mg film voor sublinguaal gebruik

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

### Buprenorfine Neuraxpharm 4 mg, 6 mg, 8 mg film voor sublinguaal gebruik

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

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

Elke film voor sublinguaal gebruik is verpakt in een met twee lagen drielaagse laminaatfolie verpakt, hitteverzegeld, kindveilig, individueel sachet. Elke drielaagse laminaatfolie bestaat uit 12 micron polyethyleentereftalaat, 12 micron aluminiumfolie en 60 micron aftrekbaar polyethyleen.

Eén doos bevat 7, 28, 49 of 56 films voor sublinguaal gebruik, verpakt in kindveilige individuele sachets.

Verpakkingsgrootten: 7 × 1, 28 × 1, 49 × 1, 56 × 1 film voor sublinguaal gebruik

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Veilig bewaren om verkeerd gebruik en accidentele blootstelling te voorkomen, vooral bij kinderen.

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

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

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Avda. Barcelona 69  
8970 Sant Joan Despí - Barcelona  
Spanje

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

EU/1/24/1809/001 (0,4 mg x 7)  
EU/1/24/1809/002 (0,4 mg x 28)  
EU/1/24/1809/003 (0,4 mg x 56)  
EU/1/24/1809/004 (4 mg x 7)  
EU/1/24/1809/005 (4 mg x 28)  
EU/1/24/1809/006 (4 mg x 56)  
EU/1/24/1809/007 (6 mg x 7)  
EU/1/24/1809/008 (6 mg x 28)  
EU/1/24/1809/009 (6 mg x 56)  
EU/1/24/1809/010 (8 mg x 7)  
EU/1/24/1809/011 (8 mg x 28)  
EU/1/24/1809/012 (8 mg x 56)  
EU/1/24/1809/013 (0,4 mg x 49)  
EU/1/24/1809/014 (4 mg x 49)  
EU/1/24/1809/015 (6 mg x 49)  
EU/1/24/1809/016 (8 mg x 49)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 december 2024

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

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://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

Neuraxpharm Arzneimittel GmbH  
Elisabeth-Selbert-Straße 23  
40764 Langenfeld - Duitsland

## **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**

**Doos**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Buprenorfine Neuraxpharm 0,4 mg film voor sublinguaal gebruik  
Buprenorfine Neuraxpharm 4 mg film voor sublinguaal gebruik  
Buprenorfine Neuraxpharm 6 mg film voor sublinguaal gebruik  
Buprenorfine Neuraxpharm 8 mg film voor sublinguaal gebruik

buprenorfine

### **2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke film voor sublinguaal gebruik bevat 0,4 mg buprenorfine (als hydrochloride)

Elke film voor sublinguaal gebruik bevat 4 mg buprenorfine (als hydrochloride)  
Elke film voor sublinguaal gebruik bevat 6 mg buprenorfine (als hydrochloride)  
Elke film voor sublinguaal gebruik bevat 8 mg buprenorfine (als hydrochloride)

### **3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

### **4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Film voor sublinguaal gebruik

7 x 1 film voor sublinguaal gebruik  
28 x 1 film voor sublinguaal gebruik  
49 x 1 film voor sublinguaal gebruik  
56 x 1 film voor sublinguaal gebruik

### **5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Uitsluitend voor sublinguaal gebruik.  
Niet inslikken of kauwen.  
Houd de film onder uw tong totdat deze oplost.

### **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 VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Buprenorfine Neuraxpharm 0,4 mg film voor sublinguaal gebruik

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

Buprenorfine Neuraxpharm 4 mg, 6 mg, 8 mg film voor sublinguaal gebruik

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Avda. Barcelona 69  
8970 Sant Joan Despí  
Barcelona – Spanje

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

EU/1/24/1809/001 (0,4 mg x 7)  
EU/1/24/1809/002 (0,4 mg x 28)  
EU/1/24/1809/003 (0,4 mg x 56)  
EU/1/24/1809/004 (4 mg x 7)  
EU/1/24/1809/005 (4 mg x 28)  
EU/1/24/1809/006 (4 mg x 56)  
EU/1/24/1809/007 (6 mg x 7)  
EU/1/24/1809/008 (6 mg x 28)  
EU/1/24/1809/009 (6 mg x 56)  
EU/1/24/1809/010 (8 mg x 7)  
EU/1/24/1809/011 (8 mg x 28)  
EU/1/24/1809/012 (8 mg x 56)  
EU/1/24/1809/013 (0,4 mg x 49)  
EU/1/24/1809/014 (4 mg x 49)  
EU/1/24/1809/015 (6 mg x 49)  
EU/1/24/1809/016 (8 mg x 49)

**13. PARTIJNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Buprenorfine Neuraxpharm 0,4 mg

Buprenorfine Neuraxpharm 4 mg

Buprenorfine Neuraxpharm 6 mg

Buprenorfine Neuraxpharm 8 mg

**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**

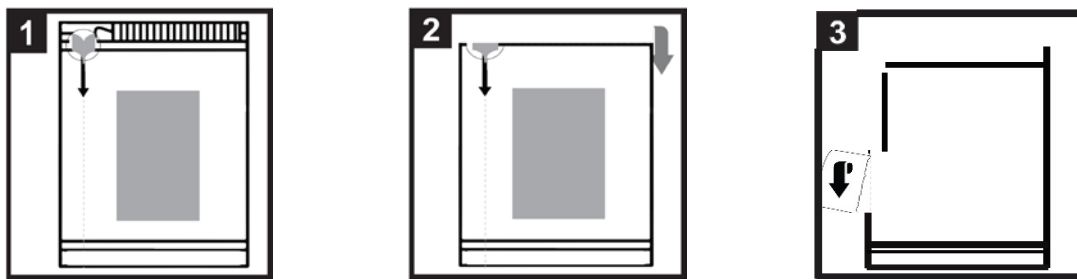
{Sachet}

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

Buprenorfine Neuraxpharm 0,4 mg film voor sublinguaal gebruik  
Buprenorfine Neuraxpharm 4 mg film voor sublinguaal gebruik  
Buprenorfine Neuraxpharm 6 mg film voor sublinguaal gebruik  
Buprenorfine Neuraxpharm 8 mg film voor sublinguaal gebruik

buprenorfine  
Sublinguaal gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**



1. Houd het sachet zoals afgebeeld
2. Om het sachet te openen, moet u eerst het sachet naar achteren vouwen op de stippellijn.
3. Houd de cirkel vast en scheur naar beneden om het sachet te openen.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Partij

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

1 film voor sublinguaal gebruik

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

**Buprenorfine Neuraxpharm 0,4 mg film voor sublinguaal gebruik**

**Buprenorfine Neuraxpharm 4 mg film voor sublinguaal gebruik**

**Buprenorfine Neuraxpharm 6 mg film voor sublinguaal gebruik**

**Buprenorfine Neuraxpharm 8 mg film voor sublinguaal gebruik**

buprenorfine

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken 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 of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- 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 of apotheker.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

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

### **1. Wat is Buprenorfine Neuraxpharm en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Buprenorfine Neuraxpharm bevat de werkzame stof buprenorfine. Het hoort bij de groep geneesmiddelen die opioïden wordt genoemd. Buprenorfine wordt gebruikt voor de behandeling van verslaving aan verdovende geneesmiddelen (opioïden) bij volwassenen en jongeren van 15 jaar en ouder die ook medische, sociale en psychologische ondersteuning krijgen. Buprenorfine Neuraxpharm is bedoeld voor patiënten die toestemming gegeven hebben voor behandeling van hun opioïdenverslaving. Buprenorfine helpt mensen die verslaafd zijn aan opioïden. Het zorgt dat mensen geen last krijgen van ontwenningsverschijnselen. Het zorgt ook dat ze minder verlangen naar drugs.

### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken 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;
- als u ernstige ademhalingsproblemen heeft,
- als u ernstige problemen heeft met uw lever,
- U bent dronken (alcoholintoxicatie) of u bent verward door het stoppen met drinken van alcohol (trillen, zweten, angst, verwardheid of hallucinaties veroorzaakt door alcohol).

#### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

#### **- Verkeerd gebruik en misbruik**

Dit geneesmiddel kan gewild zijn bij mensen die verslaafd zijn aan geneesmiddelen op recept. Het moet op een veilige plaats worden bewaard om het te beschermen tegen diefstal. **Geef dit geneesmiddel niet aan anderen.** Het kan dodelijk of schadelijk zijn voor hen.

- *Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen*

Dit middel kan ademhalingsproblemen veroorzaken tijdens het slapen, zoals slaapapneu (tijdens het slapen stopt u meerdere keren kort met ademen) en slaapgerelateerde hypoxemie (weinig zuurstof in het bloed). Klachten zijn onder andere: ademhalingspauzes tijdens de slaap, 's nachts wakker worden door kortademigheid, moeite met doorslapen of erg slaperig zijn overdag. Als u of iemand anders deze klachten merkt, neem dan contact op met uw arts. Uw arts kan een dosisverlaging overwegen.

- *Ademhalingsproblemen en slaperigheid*

Sommige mensen zijn overleden aan ademhalingsfalen (niet kunnen ademen) of werden extra slaperig omdat ze buprenorfine misbruikten of het innamen in combinatie met andere middelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken. Zoals alcohol, benzodiazepinen (kalmerende middelen), gabapentinoïden of andere opioïden, of in combinatie met middelen die het metabolisme van buprenorfine remmen, zoals anti-retrovirale middelen (gebruikt voor de behandeling van aids) of bepaalde antibiotica (gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties) (zie rubriek 2 “Andere geneesmiddelen en Buprenorfine Neuraxpharm”).

Heeft u last van astma of andere ademhalingsproblemen? Vertel het uw arts voordat u begint met de behandeling met dit middel.

- *Serotoninesyndroom*

Gebruik samen met bepaalde antidepressiva kan het serotoninesyndroom veroorzaken (zie rubriek 2 “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?”).

*Tolerantie, afhankelijkheid en verslaving*

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

Afhankelijkheid of verslaving kan u het gevoel geven dat u niet langer controle heeft over hoeveel van het middel u inneemt of hoe vaak u het inneemt.

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 alcohol, geneesmiddelen op recept of illegale drugs heeft misbruikt of er afhankelijk van is geweest (“verslaving”).
- u rookt.
- u ooit problemen heeft gehad met uw humeur (depressie, angst of een persoonlijkheidsstoornis) of bent behandeld door een psychiater 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 u 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 ‘u te helpen slapen’.
- U heeft herhaalde, mislukte pogingen ondernomen om te stoppen met het gebruik van dit middel of het gebruik ervan onder controle houden.
- Wanneer u stopt met het innemen van dit middel voelt u zich onwel en u voelt zich beter als u het middel opnieuw gebruikt (‘ontwenningssverschijnselen’).

Als u een van deze verschijnselen opmerkt, neem dan contact op met uw arts om het beste behandelingstraject 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 nemen van Buprenorfine Neuraxpharm’).

- *Leverschade*

Leverschade werd gemeld na het gebruik van buprenorfine, vooral wanneer buprenorfine wordt misbruikt. Dit kan ook komen door een door virus veroorzaakte infectie (bijvoorbeeld chronische hepatitis C), door alcoholmisbruik, doordat u minder eet of doordat u andere geneesmiddelen gebruikt die mogelijk uw lever beschadigen (zie rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen”).

Uw arts kan regelmatig bloedonderzoek doen om de toestand van uw lever te controleren. Heeft u leverproblemen? Vertel het uw arts voordat u de behandeling met Buprenorfine Neuraxpharm start.

- *Ontwenningsverschijnselen*

Dit geneesmiddel kan ontwenningverschijnselen veroorzaken als u het te snel na het gebruik van opioïden gebruikt. U moet minimaal 6 uur wachten nadat u een kortwerkend opioïde heeft gebruikt (bijvoorbeeld morfine, heroïne) of minimaal 24 uur nadat u een langwerkend opioïde zoals methadon heeft gebruikt.

Dit geneesmiddel kan ook ontwenningverschijnselen veroorzaken als u er plotseling mee stopt.

- *Allergische reacties*

Vertel het uw arts direct of zoek spoedeisende medische hulp als u bijwerkingen merkt. Zoals plotseling een piepende ademhaling, moeite met ademen, zwelling van oogleden, gezicht, tong, lippen, keel of handen; huiduitslag of jeuk, vooral als dit over uw hele lichaam is. Dit kunnen tekenen zijn van een levensbedreigende allergische reactie.

- *Algemene waarschuwingen opioïdeklasse*

- Dit geneesmiddel kan ertoe leiden dat uw bloeddruk plotseling daalt. Hierdoor kunt u zich duizelig voelen wanneer u te snel opstaat vanuit zittende of liggende houding. Uw arts wordt geadviseerd het geneesmiddel voor een korte periode aan u voor te schrijven en te geven, vooral aan het begin van de behandeling.
- Vertel het uw arts als u kort geleden hoofdletsel of een hersenaandoening heeft gehad of als u last heeft van insulten (stuipen/toevallen). Opioïden kunnen een verhoogde druk van het hersenvocht veroorzaken (vloeistof die om de hersenen en het ruggenmerg zit).
- Opioïden kunnen vernauwing van de pupillen veroorzaken en kunnen pijnklachten verbergen die kunnen helpen bij de diagnose van sommige ziekten.
- Opioïden moeten voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met schildklierproblemen of aandoeningen van de bijnieren (bijvoorbeeld de ziekte van Addison).
- Opioïden moeten voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met lage bloeddruk, een urinewegaandoening (vooral in verband met een vergrote prostaat bij mannen) of een probleem met de galwegen (netwerk van organen en vaten die gal in het lichaam maken, opslaan en vervoeren).
- Opioïden moeten voorzichtig worden toegediend aan oudere of verzwakte patiënten.
- U kunt Buprenorfine Neuraxpharm beter niet gebruiken in combinatie met de volgende geneesmiddelen: tramadol, codeïne, dihydrocodeïne, ethylmorfine, alcohol of geneesmiddelen die alcohol bevatten (zie ook rubriek 2 “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?”).

**Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 15 jaar. Bij jongeren tussen 15 en 17 jaar kan de arts besluiten om regelmatig bloedonderzoek uit te voeren.

**Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Buprenorfine Neuraxpharm nog andere geneesmiddelen heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Sommige geneesmiddelen kunnen de bijwerkingen van buprenorfine erger maken of zeer ernstige reacties veroorzaken.

Neem geen andere geneesmiddelen terwijl u Buprenorfine Neuraxpharm gebruikt zonder dit eerst met uw arts te overleggen. Dit geldt vooral voor de volgende geneesmiddelen:

**Benzodiazepinen** (gebruikt voor de behandeling van angst of slaapstoornissen) zoals diazepam, temazepam of alprazolam, en **gabapentinoïden** (gebruikt voor de behandeling van neuropathische pijn, epilepsie of angst) zoals pregabaline of gabapentine. Gebruik van Buprenorfine Neuraxpharm samen met kalmerende middelen zoals benzodiazepinen of geneesmiddelen die hierop lijken verhoogt het risico op slaperigheid, ademhalingsproblemen (ademhalingsdepressie) of coma en kan levensbedreigend zijn. Daarom mag gelijktijdig gebruik alleen overwogen worden wanneer andere behandelingsopties niet mogelijk zijn.

Als uw arts toch Buprenorfine Neuraxpharm samen met kalmerende middelen voorschrijft, dan zal uw arts ervoor zorgen dat de dosis en de duur van de gelijktijdige behandeling zo laag en kort mogelijk is.

Vertel uw arts over alle kalmerende middelen die u gebruikt en volg het dosisadvies van uw arts precies op. Het kan nuttig zijn om vrienden of familieleden te vertellen over de eerder vermelde waarschuwingen en klachten, zodat zij u kunnen helpen hierop te letten. Neem contact op met uw arts wanneer u deze klachten opmerkt.

**Andere geneesmiddelen die u slaperig kunnen maken** en die worden gebruikt om ziekten te behandelen zoals angst, slapeloosheid, stuipen /toevallen of pijn. Deze geneesmiddelen kunnen u minder oplettend maken waardoor het moeilijk voor u is om te rijden en machines te bedienen. Ze kunnen er ook voor zorgen dat uw centrale zenuwstelsel niet goed meer werkt. Dit is zeer ernstig. Het gebruik van deze geneesmiddelen moet goed in de gaten worden gehouden. Hieronder vindt u een lijst met voorbeelden van deze soorten geneesmiddelen:

- andere opioïden zoals morfine, bepaalde pijnstillers en middelen die de hoestprikkel onderdrukken
- anti-epileptica (gebruikt voor de behandeling van epileptische aanvallen) zoals valproaat
- H1-receptorantagonisten die het centraal zenuwstelsel dempen (gebruikt voor de behandeling van allergische reacties), zoals difenhydramine en chloorfenamine
- barbituraten (gebruikt om u in slaap te brengen of te kalmeren) zoals fenobarbital of chloralhydraat.

**Antidepressiva** (geneesmiddelen om depressie te behandelen) zoals isocarboxazide, moclobemide, tranylcypromine, citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, duloxetine, venlafaxine, amitriptyline, doxepine of trimipramine. Deze geneesmiddelen kunnen een wisselwerking hebben met Buprenorfine Neuraxpharm. U kunt klachten krijgen zoals onvrijwillige, ritmische samentrekkingen van spieren waaronder de spieren die de beweging van het oog regelen, onrustig, opgewonden of zenuwachtig voelen, dingen zien, voelen of horen die er niet zijn, coma, meer zweten dan normaal, trillen, versterkte reflexen, verhoogde spierspanning, lichaamstemperatuur boven 38°C (serotoninesyndroom). Neem contact op met uw arts wanneer u last krijgt van deze klachten.

Clonidine (gebruikt voor de behandeling van hoge bloeddruk)

Anti-retrovirale middelen (gebruikt voor de behandeling van aids) zoals ritonavir, nelfinavir of indinavir. Sommige antischimmelmiddelen (gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties) zoals ketoconazol, itraconazol, voriconazol of posaconazol.

Bepaalde antibiotica (gebruikt om bacteriële infecties te behandelen) zoals claritromycine of erytromycine.

Geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van allergieën, reisziekte of misselijkheid (antihistaminica of anti-emetica).

Geneesmiddelen voor de behandeling van psychische aandoeningen (antipsychotica of neuroleptica). Spierverslappers.

Geneesmiddelen tegen de ziekte van Parkinson.

Geneesmiddelen die ‘opioïde antagonisten’ worden genoemd, zoals naltrexon en nalmeleen, kunnen de werking van Buprenorfine Neuraxpharm verminderen. Als u naltrexon of nalmeleen neemt terwijl u Buprenorfine Neuraxpharm neemt, kunt u opeens last krijgen van langdurige en hevige ontwenningssverschijnselen.

Sommige geneesmiddelen kunnen de effecten van Buprenorfine Neuraxpharm verminderen en moeten voorzichtig worden gebruikt wanneer ze samen met Buprenorfine Neuraxpharm worden toegediend. Dit zijn:

- Geneesmiddelen die worden gebruikt om epilepsie te behandelen (zoals carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne),
- Geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van tuberculose (rifampicine).

U moet goed in de gaten worden gehouden als u de bovengenoemde geneesmiddelen samen met Buprenorfine Neuraxpharm gebruikt. Het kan soms nodig zijn dat uw arts uw dosis aanpast.

Vertel uw arts of apotheker over alle geneesmiddelen die u gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Ook over geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen.

### **Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?**

Alcohol kan u extra slaperig maken en kan het risico op ademhalingsproblemen verhogen als het samen met buprenorfine wordt gebruikt. **Drink geen alcoholische dranken en neem geen geneesmiddelen die alcohol bevatten** terwijl u wordt behandeld met Buprenorfine Neuraxpharm.

### **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 of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Er zijn geen of te weinig gegevens over het gebruik van buprenorfine bij zwangere vrouwen.

Als het echt nodig is mag uw arts het gebruik van Buprenorfine Neuraxpharm overwegen tijdens de zwangerschap. Als u geneesmiddelen zoals buprenorfine gebruikt tijdens de zwangerschap, vooral aan het eind van de zwangerschap, kunnen ze ontwenningssverschijnselen veroorzaken bij uw pasgeboren baby, zoals ademhalingsproblemen. Deze verschijnselen kunnen enkele dagen na de geboorte ontstaan.

Praat met uw arts voordat u borstvoeding geeft. Hij/zij zal uw persoonlijke risicofactoren beoordelen en u vertellen of u uw baby borstvoeding kunt geven terwijl u dit geneesmiddel gebruikt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Rijd niet, gebruik geen gereedschap of machines en voer geen gevaarlijke activiteiten uit, totdat u weet welke invloed dit geneesmiddel op u heeft. Dit geneesmiddel kan ervoor zorgen dat u slaperig wordt, duizelig wordt en minder goed kunt nadenken. Dit kan vaker gebeuren in de eerste weken van de behandeling of wanneer uw dosis wordt gewijzigd, maar kan ook gebeuren als u alcohol drinkt of kalmerende middelen neemt wanneer u dit geneesmiddel gebruikt.

Vraag uw arts of apotheker om advies.

### **Buprenorfine Neuraxpharm bevat gebutyleerd hydroxytolueen en gebutyleerd hydroxyanisol.**

Gebutyleerd hydroxytolueen en gebutyleerd hydroxyanisol kunnen plaatselijk reacties veroorzaken (bijvoorbeeld irritatie van de slijmvliezen).

### **Buprenorfine Neuraxpharm bevat natrium**

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per film, wat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

### **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Beginnen met de behandeling**

De aanbevolen startdosis voor volwassenen en jongeren ouder dan 15 jaar is 2 tot 4 mg Buprenorfine Neuraxpharm per dag. Op dag 1 kan een extra dosis van 2 tot 4 mg Buprenorfine Neuraxpharm worden gegeven als dat nodig is.

U moet uw eerste dosis Buprenorfine Neuraxpharm gebruiken nadat u duidelijke tekenen van ontwenningsverschijnselen heeft opgemerkt. Uw arts zal beoordelen of u klaar bent voor de behandeling en zal bepalen wanneer u uw eerste dosis Buprenorfine Neuraxpharm krijgt.

Bent u verslaafd aan heroïne of een kortwerkende opioïde? Dan moet u uw eerste dosis Buprenorfine Neuraxpharm onder de tong worden geplaatst zodra er tekenen van ontwenningsverschijnselen ontstaan. Dit moet minimaal 6 uur zijn nadat u voor het laatst opioïden heeft gebruikt.

Heeft u methadon of een langwerkend opioïd gebruikt? Dan moet u met uw arts overleggen voordat u begint met de behandeling met Buprenorfine Neuraxpharm. U moet de eerste dosis Buprenorfine Neuraxpharm onder de tong plaatsen zodra er tekenen van ontwenningsverschijnselen ontstaan. Dit moet minimaal 24 uur zijn nadat u voor het laatst methadon heeft gebruikt.

#### **Dosisaanpassing en onderhoudsbehandeling**

In de dagen nadat u met de behandeling bent begonnen, kan uw arts uw dosis Buprenorfine Neuraxpharm verhogen als dat nodig is. Denkt u dat het effect van Buprenorfine Neuraxpharm te sterk of te zwak is? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. U mag maximaal 24 mg per dag innemen.

Als de behandeling een tijd lang goed werkt, kunt u met uw arts afspreken om de dosis langzaam te verlagen naar een lagere onderhoudsdosis. Afhankelijk van hoe u zich voelt, kan uw dosis Buprenorfine Neuraxpharm verder verlaagd worden. Uw arts zal u hierbij goed in de gaten houden, totdat u uiteindelijk stopt met het gebruik.

Uw arts bepaalt hoe lang u behandeld wordt. Dit verschilt per persoon.

#### *Leverproblemen*

In geval van lichte/matige problemen met uw lever kan uw arts beslissen om uw dosis te verlagen en/of om regelmatig bloedonderzoek uit te voeren om te controleren of uw lever nog goed werkt. Gebruik dit geneesmiddel niet als u ernstige problemen met uw lever heeft (zie rubriek 2 “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”).

#### *Nierproblemen*

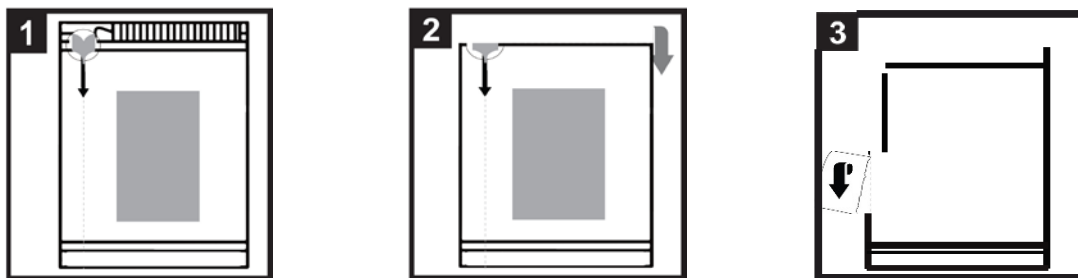
Bij ernstige nierproblemen kan uw arts de dosis buprenorfine verlagen.

#### **Gebruiksaanwijzing voor het innemen van dit geneesmiddel**

Dit geneesmiddel wordt via de mond gebruikt, als een film die onder uw tong moet worden geplaatst. Neem de dosis 1 keer per dag, op ongeveer hetzelfde tijdstip.

Het is verstandig om uw mond vochtig te maken voordat u de film onder uw tong plaatst.

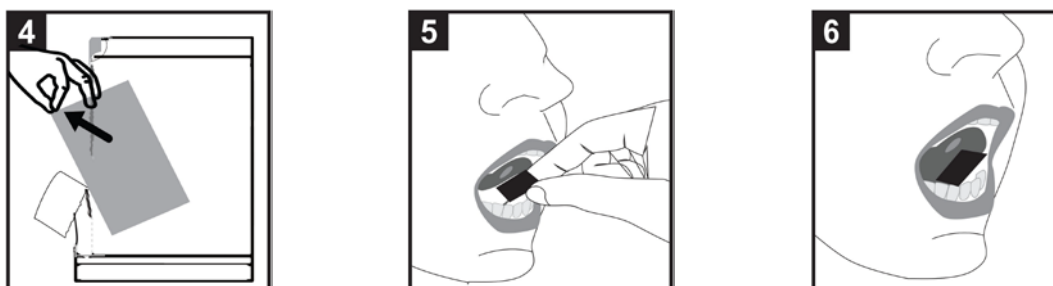
Hoe haalt u de film uit het sachet:



Stap 1: Houd het sachet zoals afgebeeld

Stap 2: Om het sachet te openen, moet u eerst het sachet naar achteren vouwen op de stippellijn.

Stap 3: Houd de cirkel vast en scheur naar beneden om het sachet te openen.



Stap 4: Haal de film uit het open uiteinde van het sachet.

Stap 5: Houd de film tussen twee vingers bij de buitenranden vast en plaats de film onder de tong.

Stap 6: Plaats de film links, midden of rechts.

Plaats de film voor sublinguaal gebruik onder de tong, zoals geadviseerd door uw arts.

Houd de film op zijn plaats onder de tong totdat deze volledig is opgelost. Dit duurt 10 tot 15 minuten.

U mag niet op de film kauwen of deze doorslikken, omdat het geneesmiddel dan niet werkt en u ontwenningsverschijnselen kunt krijgen.

Eet of drink niets totdat de film helemaal is opgelost.

Als er een extra film nodig is om de voorgeschreven dosis te bereiken, plaats dan de extra film pas onder de tong nadat de eerste film volledig is opgelost.

De film niet splitsen of onderverdelen in kleinere doses.

#### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

In geval van een overdosis buprenorfine moet u direct naar de spoedeisende hulp of het ziekenhuis gaan voor behandeling.

Een overdosis kan ernstige en levensbedreigende ademhalingsproblemen veroorzaken. klachten van een overdosis zijn onder meer langzamer en zwakker ademen, zich slaperiger voelen dan normaal, zich ziek voelen, overgeven en/of onduidelijk spreken of moeite met praten.

Vertel uw arts of verpleegkundige direct dat u buprenorfine gebruikt, of breng de doos mee.

#### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Vertel het uw arts zo snel mogelijk als u een dosis mist. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Verander de behandeling op geen enkele manier en stop de behandeling niet zonder toestemming van de arts die u behandelt. Plotseling 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 of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

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

### Ernstige bijwerkingen

**Vertel het uw arts direct of zoek dringende medische hulp** als u last krijgt van zwelling van gezicht, lippen, tong of keel, waardoor u moeilijk kunt slikken of ademen, ernstige netelroos/uitslag. Dit kunnen tekenen zijn van een levensbedreigende allergische reactie.

**Vertel het uw arts ook direct** als u last krijgt van ernstige vermoeidheid, jeuk met geel worden van de huid of ogen. Dit kunnen klachten van leverschade zijn.

Hoe vaak deze ernstige bijwerkingen voorkomen, is onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

### De volgende bijwerkingen werden ook gemeld bij Buprenorfine Neuraxpharm

#### **Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)**

- Infectie (schadelijke micro-organismen zoals bacteriën of virussen die in het lichaam komen)
- Slapeloosheid (niet kunnen slapen)
- Hoofdpijn
- Misselijkheid
- Buikpijn
- Overmatig zweten
- Abstinentiesyndroom/ontwenningsverschijnselen (lichamelijke en psychologische effecten die optreden wanneer iemand stopt met het gebruik van een geneesmiddel waarvan zijn/haar lichaam afhankelijk is geworden, zoals ongemak of stemmingswisselingen)

#### **Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)**

- Keelontsteking
- Agitatie (zich onrustig, zenuwachtig of opgewonden voelen)
- Angstgevoelens (zich bezorgd voelen, met onbehagen)
- zich zenuwachtig voelen
- Migraine (matige tot ernstige hoofdpijn met kloppende pijn, vaak samen met misselijkheid, overgeven en gevoeligheid voor licht of geluid)
- Paresthesie (een tintelend, prikkelend of verdoofd gevoel)
- Somnolentie (slaperigheid)
- Flauwvallen (bewusteloos worden)
- Draaiduizeligheid
- Hyperkinesie (hyperactiviteit)
- Orthostatische hypotensie (een daling van de bloeddruk bij verandering van houding van zittend of liggend naar staand)
- Dyspneu (moeite met ademen)
- Verstopping
- Overgeven
- Spierkrampen (spieren die steeds verstijven of uit zichzelf samentrekken. Vaak doet dit pijn)

- Pijnlijke menstruatie
- Vaginale afscheiding
- Vermoeidheid

**Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)**

- Hallucinaties (dingen zien of horen die niet echt zijn)
- Ademhalingsdepressie (ernstige moeite met ademen)

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

- Ontwenningssymptomen bij pasgeboren baby's
- Overgevoeligheidsreacties (allergische reacties)
- Geelzucht (geel worden van de huid en ogen)
- Verhoging van leverenzymen (transaminasen) in het bloed, wat kan wijzen op leverschade
- Tandbederf (gaatjes)
- Geneesmiddelenverslaving

**Alle opioïden kunnen de volgende aanvullende bijwerkingen veroorzaken:** aanvallen, mirose (samentrekking van de pupil), veranderingen in het bewustzijnsniveau.

Als een van de bijwerkingen ernstig wordt of als u bijwerkingen opmerkt die niet in deze bijsluiter staan, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

**Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).<sup>\*</sup> Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

**5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Buprenorfine Neuraxpharm 0,4 mg film voor sublinguaal gebruik

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

Buprenorfine Neuraxpharm 4 mg, 6 mg, 8 mg film voor sublinguaal gebruik

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Bewaar dit geneesmiddel op een veilige plaats, waar andere mensen er niet bij kunnen. Het kan ernstige schade veroorzaken en dodelijk zijn voor mensen die dit geneesmiddel per ongeluk of opzettelijk gebruiken als het niet aan hen is voorgeschreven. Dit geneesmiddel kan gewild zijn bij mensen die verslaafd zijn aan geneesmiddelen op recept. Bewaar dit geneesmiddel op een veilige plaats om het te beschermen tegen diefstal.

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

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 (als hydrochloride).  
Elke film voor sublinguaal gebruik bevat 0,4 mg buprenorfine (als hydrochloride).  
Elke film voor sublinguaal gebruik bevat 4 mg buprenorfine (als hydrochloride).  
Elke film voor sublinguaal gebruik bevat 6 mg buprenorfine (als hydrochloride).  
Elke film voor sublinguaal gebruik bevat 8 mg buprenorfine (als hydrochloride).
- De andere hulpstoffen in dit middel zijn hypromellose, maltodextrine, polysorbaat 20, carbomeer, glycerol, titaandioxide (E171), natriumcitraat, citroenzuurmonohydraat, gedeeltelijk gedementholiseerde muntolie, sucralose, butylhydroxytolueen (E321), butylhydroxyanisol (E320), drukinkt (hypromellose, propyleenglycol (E1520), ijzeroxide zwart (E172)).

Buprenorfine Neuraxpharm 0,4 mg film voor sublinguaal gebruik: ijzeroxide geel (E172)

Zie rubriek 2, Buprenorfine Neuraxpharm bevat natrium, butylhydroxytolueen en butylhydroxyanisol.

### Hoe ziet Buprenorfine Neuraxpharm eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Buprenorfine Neuraxpharm 0,4 mg film voor sublinguaal gebruik is een lichtgele, vierkante, ondoorzichtige film voor sublinguaal gebruik met een of meerdere “0,4” gedrukt aan 1 kant, met nominale afmetingen van 15 mm x 15 mm.

Buprenorfine Neuraxpharm 4 mg film voor sublinguaal gebruik is een witte, rechthoekige, ondoorzichtige film voor gebruik onder de tong met een of meerdere “4” gedrukt aan één zijde, met nominale afmetingen 15 mm x 15 mm.

Buprenorfine Neuraxpharm 6 mg film voor sublinguaal gebruik is een witte, rechthoekige, ondoorzichtige film voor gebruik onder de tong met een of meerdere “6” gedrukt aan één zijde, met nominale afmetingen 20 mm x 17 mm.

Buprenorfine Neuraxpharm 8 mg film voor sublinguaal gebruik is een witte, rechthoekige, ondoorzichtige film voor gebruik onder de tong met een of meerdere “8” gedrukt aan één zijde, met nominale afmetingen 20 mm x 22 mm.

De films zijn verpakt in individuele sachets die moeilijk te openen zijn voor kinderen.

Verpakkingsgrootten: 7 × 1, 28 × 1, 49 × 1, 56 × 1 film voor gebruik onder de tong

Alle verpakkingsgrootten zijn van toepassing op alle sterktes.

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

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

#### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Avda. Barcelona 69  
8970 Sant Joan Despí - Barcelona  
Spanje  
Tel: +34 93 602 24 21  
E-mail: [medinfo@neuraxpharm.com](mailto:medinfo@neuraxpharm.com)

#### Fabrikant

Neuraxpharm Arzneimittel GmbH  
Elisabeth-Selbert-Straße 23  
40764 Langenfeld - Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

Neuraxpharm Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 732 56 95

**България**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Тел.: +34 93 475 96 00

**Česká republika**

Neuraxpharm Bohemia s.r.o.  
Tel: +420 739 232 258

**Danmark**

Neuraxpharm Sweden AB  
Tlf: +46 (0)8 30 91 41  
(Sverige)

**Deutschland**

neuraxpharm Arzneimittel GmbH  
Tel: +49 2173 1060 0

**Eesti**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Tel: +34 93 475 96 001

**Ελλάδα**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Τηλ: +34 93 602 24 21

**España**

Neuraxpharm Spain, S.L.U.  
Tel: +34 93 475 96 00

**France**

Neuraxpharm France  
Tél: +33 1.53.62.42.90

**Hrvatska**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Tel: +34 93 602 24 21

**Ireland**

Neuraxpharm Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 428 7777

**Ísland**

Neuraxpharm Sweden AB  
Sími: +46 (0)8 30 91 41  
(Svíþjóð)

**Lietuva**

Neuraxpharm Pharmaceuticals S.L.  
Tel: +34 93 475 96 00

**Luxembourg/Luxemburg**

Neuraxpharm France  
Tél/Tel: +32 474 62 24 24

**Magyarország**

Neuraxpharm Hungary, kft.  
Tel.: +36 (30) 542 2071

**Malta**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Tel.: +34 93 475 96 00

**Nederland**

Neuraxpharm Netherlands B.V.  
Tel.: +31 70 208 5211

**Norge**

Neuraxpharm Sweden AB  
Tlf: +46 (0)8 30 91 41  
(Sverige)

**Österreich**

Neuraxpharm Austria GmbH  
Tel.: + 43 (0) 1 208 07 40

**Polska**

Neuraxpharm Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 783 423 453

**Portugal**

Neuraxpharm Portugal, Unipessoal Lda  
Tel: +351 910 259 536

**România**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Tel: +34 93 602 24 21

**Slovenija**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Tel: +34 93 602 24 21

**Slovenská republika**

Neuraxpharm Slovakia a.s.  
Tel: +421 255 425 562

**Italia**

Neuraxpharm Italy S.p.A.  
Tel: +39 0736 980619

**Suomi/Finland**

Neuraxpharm Sweden AB  
Puh/Tel: +46 (0)8 30 91 41  
(Ruotsi/Sverige)

**Κύπρος**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Τηλ: +34 93 602 24 21

**Sverige**

Neuraxpharm Sweden AB  
Tel: +46 (0)8 30 91 41

**Latvija**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Tel: +34 93 475 96 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Neuraxpharm Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 428 7777

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

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