

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Buprenorfine SUN 35 microgram/uur 3 dagen, pleister voor transdermaal gebruik  
Buprenorfine SUN 52,5 microgram/uur 3 dagen, pleister voor transdermaal gebruik  
Buprenorfine SUN 70 microgram/uur 3 dagen, pleister voor transdermaal gebruik

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Buprenorfine SUN 35 microgram/uur 3 dagen  
Eén pleister voor transdermaal gebruik bevat 20 mg buprenorfine.  
Oppervlakte met werkzaam bestanddeel: 25 cm<sup>2</sup>  
Nominale afgiftesnelheid: 35 microgram buprenorfine per uur.  
**Hulpstof met bekend effect: sojaolie 16 mg**

Buprenorfine SUN 52,5 microgram/uur 3 dagen  
Eén pleister voor transdermaal gebruik bevat 30 mg buprenorfine.  
Oppervlakte met werkzaam bestanddeel: 37,5 cm<sup>2</sup>  
Nominale afgiftesnelheid: 52,5 microgram buprenorfine per uur.  
**Hulpstof met bekend effect: sojaolie 24 mg**

Buprenorfine SUN 70 microgram/uur 3 dagen  
Eén pleister voor transdermaal gebruik bevat 40 mg buprenorfine.  
Oppervlakte met werkzaam bestanddeel: 50 cm<sup>2</sup>  
Nominale afgiftesnelheid: 70 microgram bupren  
**Hulpstof met bekend effect: sojaolie 32 mg**

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Pleister voor transdermaal gebruik  
De pleisters zijn huidkleurig, rechthoekig met vier afgeronde hoeken en bedrukt met Buprenorphin 35 µg/uur.  
De pleisters zijn huidkleurig, rechthoekig met vier afgeronde hoeken en bedrukt met Buprenorphin 52,5 µg/uur.  
De pleisters zijn huidkleurig, rechthoekig met vier afgeronde hoeken en bedrukt met Buprenorphin 70 µg/uur.  
Elke pleister is verpakt in een verzegeld sachet.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Matige tot ernstige pijn bij kanker en ernstige pijn die niet reageert op niet-opioïde analgetica.  
Buprenorfine SUN is niet geschikt voor de behandeling van acute pijn.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

*Patiënten ouder dan 18 jaar*

De dosering van Buprenorfine SUN moet aangepast worden aan de conditie van de individuele patiënt (intensiteit van de pijn, lijden, individuele reactie). De laagst mogelijke dosering die een adequate pijnverlichting geeft moet worden gegeven. Pleisters van drie verschillende sterkten zijn beschikbaar om de behandeling aan te passen: Buprenorfine SUN 35 microgram/uur 3 dagen, Buprenorfine SUN 52,5 microgram/uur 3 dagen en Buprenorfine SUN 70 microgram/uur 3 dagen.

#### *Behandeldoelen en stopzetting*

Voordat de behandeling met Buprenorfine SUN wordt gestart, moet samen met de patiënt een behandelstrategie worden overeengekomen, inclusief de duur van de behandeling, de behandeldoelen en een plan voor het stoppen van de behandeling, in overeenstemming met de richtlijnen voor pijnbeheersing. Tijdens de behandeling moet er regelmatig contact zijn tussen de arts en de patiënt om de noodzaak van voortzetting van de behandeling te beoordelen, stopzetting te overwegen en indien nodig de dosering aan te passen. Wanneer een patiënt geen behandeling meer met Buprenorfine SUN nodig heeft, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om ontwenningsverschijnselen te voorkomen. Bij gebrek aan adequate pijnbeheersing moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van hyperalgesie, tolerantie en progressie van de onderliggende ziekte (zie rubriek 4.4).

#### *Keuze van de startdosis*

Keuze van de startdosis Patiënten die niet eerder met analgetica zijn behandeld, moeten beginnen met de laagst gedoseerde pleister Buprenorfine SUN 35 microgram/uur 3 dagen. Patiënten die eerder een analgeticum van trede 1 of 2 volgens de WHO-ladder hebben gekregen (nietopioïd of zwak opioïd, respectievelijk) moeten ook beginnen met Buprenorfine SUN 35 microgram/uur 3 dagen. Volgens de aanbevelingen van de WHO kan de toediening van een niet-opioïd analgeticum worden voortgezet, afhankelijk van de algemene medische conditie van de patiënt.

Bij het overschakelen van een analgeticum van trede 3 (sterk opioïd) op Buprenorfine SUN en bij de keuze van de sterkte van de eerste pleister, moet rekening worden gehouden met de aard van de vorige medicatie, de toediening en de gemiddelde dagelijkse dosis hiervan, om opnieuw optreden van pijn te vermijden. Over het algemeen wordt het aanbevolen de dosis individueel te titreren, te beginnen met de laagste sterkte (Buprenorfine SUN 35 microgram/uur 3 dagen). Klinische ervaring heeft aangetoond dat patiënten die eerder zijn behandeld met hogere dagelijkse doseringen van een sterk opioïd (vergelijkbaar met ongeveer 120 mg orale morfine) de behandeling kunnen starten met de pleister van de daaropvolgende sterkte (zie ook rubriek 5.1).

- Voor opioïdeverslaafden die geen ontwenningskuur hebben gevolgd: de eerste dosis buprenorfine tablet(ten) moet minstens 4-6 uur nadat de patiënt voor het laatst opioïden gebruikte sublinguaal worden toegediend, of wanneer de eerste ontwenningsverschijnselen met verlangen naar het opioïde optreden.
- Voor patiënten die methadon krijgen: voordat de behandeling met buprenorfine gestart wordt, moet de dosis methadon gereduceerd worden tot maximaal 30 mg/dag. Met buprenorfine kunnen ontwenningsverschijnselen sneller optreden bij patiënten die verslaafd zijn aan methadon.

Voldoende aanvullende analgetica met snelle afgifte dienen beschikbaar te zijn tijdens de dosis-titratie om individuele aanpassingen aan de dosering in een geschikte tijdsperiode mogelijk te maken.

De noodzakelijke sterkte van Buprenorfine SUN moet worden aangepast aan de behoefte van de individuele patiënt en moet regelmatig gecontroleerd worden.

Na aanbrengen van de eerste Buprenorfine SUN pleister stijgen de serumconcentraties van buprenorfine langzaam, zowel bij patiënten die eerder met analgetica zijn behandeld als bij patiënten waarbij dit niet het geval is. Aanvankelijk is een snelle intreding van het effect dan ook onwaarschijnlijk. Daarom mag een eerste evaluatie van het analgetisch effect pas na 24 uur worden uitgevoerd.

Het vorige analgetische geneesmiddel (met uitzondering van transdermale opioïden) moet gegeven worden in dezelfde dosering gedurende de eerste 12 uur na overschakelen op Buprenorfine SUN en, in de volgende 12 uur, geschikte zonodig-medicatie.

#### *Dosistitratie en onderhoudsdosis*

De Buprenorfine SUN pleister moet na uiterlijk 72 uur (3 dagen) worden vervangen. De dosis moet individueel getitreerd worden tot het analgetische effect is bereikt. Als de pijnstilling aan het eind van de eerste toepassingsperiode onvoldoende is, kan de dosis worden verhoogd, hetzij door het aanbrengen van meer dan één pleister van dezelfde sterkte, hetzij door over te gaan op een pleister van de volgende sterkte. Tegelijkertijd mogen niet meer dan twee pleisters, ongeacht de pleistersterkte, worden aangebracht.

Voor het gebruik van de volgende sterkte Buprenorfine SUN moet rekening worden gehouden met de hoeveelheid van alle opioïden die naast de eerder gebruikte pleister is toegediend, d.w.z. met de totale hoeveelheid opioïden die nodig was, en de dosering moet daaraan aangepast worden. Patiënten bij wie aanvullende pijnstilling vereist is (bijvoorbeeld voor doorbraakpijn) gedurende onderhoudsdosering, mogen naast de pleister bijvoorbeeld elke 24 uur één tot twee sublinguale tabletten met 0,2 mg buprenorfine gebruiken. Als regelmatige toevoeging van 0,4 – 0,6 mg sublinguaal buprenorfine noodzakelijk blijkt, dient er overgegaan te worden op de volgende pleistersterkte.

### **Pediatrische patiënten**

Buprenorfine SUN wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij patiënten jonger dan 18 jaar omdat dit geneesmiddel niet bij deze populatie bestudeerd is.

### **Ouderen**

Bij ouderen is geen dosisaanpassing van Buprenorfine SUN nodig.

### **Patiënten met nierfunctiestoornissen**

Aangezien de farmacokinetiek van buprenorfine niet verandert in het geval van nierfalen, is gebruik bij patiënten met nierfunctiestoornissen, inclusief dialysepatiënten, mogelijk.

### **Patiënten met leverfunctiestoornissen**

Buprenorfine wordt door de lever gemetaboliseerd. De intensiteit en de duur van de werking kan beïnvloed zijn bij patiënten met leverfunctiestoornissen. Als gevolg daarvan moeten patiënten met leverfunctiestoornissen zorgvuldig gecontroleerd worden gedurende het gebruik van Buprenorfine SUN.

### **Wijze van toediening**

Buprenorfine SUN moet aangebracht worden op een niet-geïrriteerde, schone huid en op een nietbehaard plat lichaamsoppervlak, maar niet op delen van de huid met grote littekens. Plaatsen van voorkeur op het bovenlichaam zijn: bovenkant rug of beneden het sleutelbeen op de borst. Resterende haren moeten met een schaar worden afgeknipt (niet afgeschoren). Als de plaats van aanbrengen moet worden schoongemaakt, moet dit met water gebeuren. Zeep of andere reinigende middelen mogen niet worden gebruikt. Huidpreparaten die het kleven van de pleister op de huid zouden kunnen beïnvloeden, mogen niet worden gebruikt op de plaats waar een pleister wordt aangebracht.

De huid moet voor het aanbrengen volledig droog zijn. Buprenorfine SUN moet onmiddellijk na verwijdering uit het sachet worden aangebracht. Na verwijdering van de beschermende folie, moet de pleister met de handpalm gedurende ongeveer 30 seconden stevig op zijn plaats worden gedrukt. De pleister zal niet beïnvloed worden door baden, douchen of zwemmen. Hij mag echter niet worden blootgesteld aan overmatige warmte (b.v. sauna, infrarode bestraling).

Buprenorfine SUN moet continu worden gedragen gedurende maximaal 3 dagen. Na het verwijderen van de vorige pleister, moet een nieuwe pleister Buprenorfine SUN op een andere plaats van de huid worden aangebracht. Ten minste 1 week moet verlopen alvorens een nieuwe pleister op hetzelfde huidgedeelte wordt aangebracht.

### **Duur van de toediening**

Buprenorfine SUN mag in geen geval langer dan absoluut noodzakelijk worden gebruikt. Wanneer als gevolg van de aard en ernst van de ziekte langdurige pijnbestrijding met Buprenorfine SUN nodig is, moet zorgvuldig en regelmatig gecontroleerd worden (zonodig door het onderbreken van de behandeling) of, en in welke mate, een verdere behandeling nodig is.

### **Stopzetten van het gebruik van Buprenorfine SUN**

Na het verwijderen van Buprenorfine SUN nemen de serumconcentraties van buprenorfine geleidelijk af zodat het analgetische effect nog gedurende een bepaalde tijd behouden blijft. Hiermee moet rekening worden gehouden als de behandeling met Buprenorfine SUN gevolgd gaat worden door andere opioïden. Over het algemeen mag een volgend opioïd pas 24 uur na het verwijderen van Buprenorfine SUN worden toegediend. Voorlopig zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over de startdosis van andere opioïden die toegediend worden na het stopzetten van Buprenorfine SUN.

### 4.3 Contra-indicaties

Buprenorfine SUN is gecontra-indiceerd bij:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof, soja, pinda's of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- opioïd-afhankelijke patiënten en bij behandeling van ontwenningsverschijnselen van narcotica;
- omstandigheden waarbij het ademhalingscentrum en de ademhalingsfunctie ernstig onderdrukt zijn of wanneer dit zou kunnen optreden;
- patiënten die behandeld worden met MAO-remmers of die deze middelen in de laatste 2 weken hebben gebruikt (zie rubriek 4.5);
- patiënten die lijden aan myasthenia gravis;
- patiënten die lijden aan delirium tremens;
- zwangerschap (zie rubriek 4.6).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

In geval van een acute alcoholintoxicatie, convulsieve aandoeningen, bij patiënten met hoofdletsel, shock, een verminderde mate van bewustzijn van onbekende oorsprong, toegenomen intracraniale druk zonder de mogelijkheid van kunstmatige beademing, mag Buprenorfine SUN alleen met buitengewone voorzichtigheid worden gebruikt.

Buprenorfine kan soms ademhalingsdepressie veroorzaken. Om die reden is voorzichtigheid geboden bij behandeling van patiënten met een verminderde ademhalingsfunctie of bij patiënten die worden behandeld met medicatie die ademhalingsdepressie kan veroorzaken.

Risico's van gelijktijdig gebruik van sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of aanverwante geneesmiddelen:

Gelijktijdig gebruik van Buprenorfine SUN en sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of aanverwante geneesmiddelen kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dient gelijktijdig voorschrijven met deze sedatieve geneesmiddelen voorbehouden te worden aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Als er een besluit wordt genomen om Buprenorfine SUN gelijktijdig met sedatieve geneesmiddelen voor te schrijven, dient de laagste werkzame dosis te worden gebruikt en dient de behandeling zo kort mogelijk te zijn.

De patiënten dienen nauwlettend gecontroleerd te worden op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit opzicht wordt het sterk aanbevolen patiënten en hun verzorgers te informeren om zich bewust te zijn van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

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

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

Voordat de behandeling met Buprenorfine SUN wordt gestart en tijdens de behandeling, moeten de behandeldoelen en een beëindigingsplan met de patiënt worden afgesproken (zie rubriek 4.2). Voor en tijdens de behandeling moet de patiënt ook worden geïnformeerd over de risico's en tekenen van OUD. Als deze symptomen zich voordoen, moeten patiënten worden geadviseerd contact op te nemen met hun arts. Patiënten zullen moeten worden gecontroleerd op tekenen van afhankelijkheid (bijvoorbeeld te vroege verzoeken om herhaalrecepten). Dit omvat de beoordeling van gelijktijdig gebruikte opioïden en psychoactieve geneesmiddelen (zoals benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van OUD moet overleg met een verslavingspecialist worden overwogen.

Na langdurig gebruik van Buprenorfine SUN kunnen ontwenningssverschijnselen, vergelijkbaar met de symptomen na onttrekking van opiaten, echter niet geheel worden uitgesloten (zie rubriek 4.8). Deze symptomen zijn: agitatie, angst, nervositeit, slapeloosheid, hyperkinesie, tremor en gastro-intestinale stoornissen.

Buprenorfine wordt gemetaboliseerd in de lever. De intensiteit en duur van het effect kan veranderd zijn bij patiënten met leverfunctiestoornissen. Daarom moeten deze patiënten zorgvuldig gecontroleerd worden gedurende de behandeling met Buprenorfine SUN.

Atleten moeten zich ervan bewust zijn dat dit medicijn bij dopingcontrole kan leiden tot een positieve uitslag.

#### *Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen*

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

#### *Patiënten met koorts/externe hitte*

Koorts en de aanwezigheid van hitte kunnen de permeabiliteit van de huid vergroten. Theoretisch kunnen in dergelijke situaties de serumconcentraties van buprenorfine verhoogd zijn gedurende de behandeling met Buprenorfine SUN. Daarom moet tijdens de behandeling met Buprenorfine SUN van patiënten met koorts of met een verhoogde huidtemperatuur door een andere oorzaak rekening gehouden worden met een toegenomen kans op opioïdreacties.

#### *Serotoninesyndroom*

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

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

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

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

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

Bij toediening van MAO-remmers in de laatste 14 dagen voor de toediening van het opioïd pethidine zijn levensbedreigende interacties waargenomen met invloed op het centrale zenuwstelsel, de ademhaling en de cardiovasculaire functies. Dezelfde interacties tussen MAO-remmers en Buprenorfine SUN kunnen niet uitgesloten worden (zie rubriek 4.3).

Als Buprenorfine SUN wordt toegepast samen met andere opioïden, anesthetica, hypnotica, sedativa, antidepressiva, neuroleptica en in het algemeen met middelen die de ademhaling en het centrale zenuwstelsel onderdrukken, kunnen de effecten op het centrale zenuwstelsel versterkt zijn. Dit geldt ook voor alcohol.

Sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of aanverwante geneesmiddelen:

Het gelijktijdig gebruik van opioïden met sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of aanverwante geneesmiddelen en gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) kan resulteren in ademhalingsdepressie, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden (zie rubriek 4.4). De dosering en duur van gelijktijdig gebruik dienen beperkt te worden.

Gelijktijdige toediening van buprenorfine met anticholinergica of medicijnen met anticholinergische activiteit (bijv. tricyclische antidepressiva, antihistaminica, antipsychotica, spierverslappers, anti-Parkinson geneesmiddelen) kan resulteren in verhoogde anticholinergische bijwerkingen.

Gelijktijdige toediening van CYP3A4-remmers of -inductoren kan de werking van Buprenorfine SUN versterken (remmers) of verzwakken (inductoren).

Bij gebruik van Buprenorfine SUN is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van:

- serotonerge geneesmiddelen, zoals MAO-remmers, selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), serotonine-norepinefrine-heropnameremmers (SNRI's) of tricyclische antidepressiva, aangezien het risico op serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, wordt verhoogd (zie rubriek 4.4).

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

### **Zwangerschap**

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van buprenorfine pleisters in zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Bij toediening van hoge doseringen aan het eind van de zwangerschap kan buprenorfine ademhalingsdepressie bij de neonaat veroorzaken, zelfs na een korte behandeling. Langdurige behandeling met buprenorfine gedurende de laatste 3 maanden van de zwangerschap kan tot gevolg hebben dat ontwenningverschijnselen bij de neonaat optreden.

Buprenorfine SUN is daarom gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap.

### **Borstvoeding**

Buprenorfine wordt uitgescheiden in menselijke melk. Buprenorfine remt de melkproductie in de rat.

Buprenorfine SUN dient niet te worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding.

### **Vruchtbaarheid**

Het effect van buprenorfine op de vruchtbaarheid bij de mens is niet bekend. Buprenorfine had geen invloed op de vruchtbaarheid in dierstudies (zie rubriek 5.3).

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

Buprenorfine SUN heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Ook bij gebruik volgens de instructies kan Buprenorfine SUN het reactievermogen van de patiënt dusdanig beïnvloeden dat de veiligheid op de weg en het vermogen om machines te bedienen verstoord kunnen zijn.

Dit geldt in het bijzonder aan het begin van de behandeling, bij elke verandering van de dosering en wanneer Buprenorfine SUN in samenhang met andere centraal werkende stoffen waaronder alcohol, kalmerende middelen, sedativa en hypnotica.

Patiënten op wie dit betrekking heeft (die zich bijvoorbeeld duizelig of slaperig voelen of wazig of dubbel zien) mogen niet autorijden of machines bedienen tijdens gebruik van Buprenorfine SUN, tot ten minste 24 uur na verwijdering van de pleister. Patiënten gestabiliseerd op een bepaalde dosering hoeven niet noodzakelijkerwijs te worden beperkt als bovengenoemde symptomen niet aanwezig zijn.

## 4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden gemeld na toepassing van Buprenorfine SUN in klinische studies en bij post marketing surveillance.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

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 ( $\leq 1/10.000$ )

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

De vaakst gemelde systemische bijwerkingen waren misselijkheid en braken.

De vaakst gemelde lokale bijwerkingen waren erytheem en pruritus.

### Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: ernstige allergische reacties\*

### Psychische stoornissen

Soms: verwardheid, slaapstoornissen, rusteloosheid

Zelden: psychotomimetische effecten (bijvoorbeeld hallucinaties, angst, nachtmerries), verminderde libido

Zeer zelden: afhankelijkheid, stemmingsveranderingen

### Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn, duizeligheid

Soms: sedatie, slaperigheid

Zelden: verminderde concentratie, spraakstoornissen, gevoelloosheid, evenwichtsstoornissen, paresthesie (bijvoorbeeld prikkelend of brandend gevoel op de huid)

Zeer zelden: fasciculaties, smaakstoornis

### Oogaandoeningen

Zelden: gezichtsstoornissen, wazig zicht, oedeem van het ooglid

Zeer zelden: miosis

### Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zeer zelden: oorpijn

### Hart- en bloedvataandoeningen

Soms: problemen met de bloedsomloop (zoals hypotensie of, zelden, circulatoire collaps)

Zelden: opvliegers

### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: dyspnoe

Zelden: respiratoire depressie

Zeer zelden: hyperventilatie, hikken

### Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: misselijkheid

Vaak: braken, constipatie

Soms: droge mond

Zelden: pyrosis

Zeer zelden: kokhalzen

### Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak: erytheem, pruritus

Vaak:	exantheem, diaforese
Soms:	huiduitslag
Zelden:	urticaria
Zeer zelden:	puisten, blaasjes
Niet bekend:	contactdermatitis, verkleuring van de toedieningsplaats

### **Nier- en urinewegaandoeningen**

Soms:	urineretentie, mictiestoornissen
-------	----------------------------------

### **Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen**

Zelden:	verminderde erectie
---------	---------------------

### **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

Vaak:	oedeem, vermoeidheid
Soms:	uitputting
Zelden:	ontweningsverschijnselen*, reacties op de toedieningsplaats
Zeer zelden:	thoracale pijn

\* zie rubriek c)

### **Drugsverslaving**

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

- c) In sommige gevallen kunnen vertraagde allergische reacties optreden met duidelijke ontstekingsverschijnselen. In dergelijke gevallen dient de behandeling met Buprenorfine SUN te worden gestopt.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands bijwerkingen centrum, Lareb: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Buprenorfine heeft een brede veiligheidsmarge. Als gevolg van de gecontroleerde afgifte van kleine hoeveelheden buprenorfine in de bloedcirculatie zijn hoge of toxische concentraties van buprenorfine in het bloed onwaarschijnlijk. De maximale serumconcentratie buprenorfine na het aanbrengen van een pleister Buprenorfine SUN 70 microgram/uur 3 dagen is ongeveer zes maal lager dan na intraveneuze toediening van de therapeutische dosis van 0,3 mg buprenorfine.

### **Symptomen**

Bij overdosering van buprenorfine worden voornamelijk symptomen verwacht die vergelijkbaar zijn met die van andere centraal werkende analgetica (opioïden). Deze zijn: ademhalingsdepressie, sedatie, slaperigheid, misselijkheid, braken, cardiovasculaire collaps en uitgesproken miosis.

### **Behandeling**

Gebruikelijke noodmaatregelen zijn van toepassing. Houd de luchtwegen open (aspiratie!). Onderhoud de ademhaling en de bloedcirculatie, al naar gelang de symptomen. Naloxon heeft een beperkte invloed op het ademhalingsdepressieve effect van buprenorfine. Hoge doseringen zijn nodig, toe te dienen als herhaalde bolusinjecties of als infusie (bijvoorbeeld starten met een bolustoediening van 1-2 mg intraveneus. Zodra een adequaat antagonistisch effect is bereikt, wordt toediening via infusie aanbevolen om een constante naloxon-plasmaspiegel te behouden.) Daarom moet een adequate beademing worden ingesteld.



## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: opioïden, oripavinederivaten, ATC-code: N02AE01

Daarnaast moet er, wanneer analgetica vergeleken worden, rekening worden gehouden met vele factoren die van invloed zijn op pijnstilling, zoals indicatie en klinische achtergrond, toedieningsweg en interindividuele variabiliteit.

In de dagelijkse, klinische praktijk worden de verschillende opioïden gerangschikt volgens relatieve sterkte, hoewel dit wordt beschouwd als een vereenvoudiging.

De relatieve potentie van buprenorfine in verschillende toedieningsvormen en in verschillende klinische settings is als volgt beschreven in de literatuur:

- Morfine p.o: BUP i.m. als 1: 67-150 (enkele dosis, acute pijn model)
- Morfine p.o: BUP S.L. als 1: 60-100 (enkele dosis, acute pijn model, meervoudige dosis, chronische pijn, pijn bij kanker)
- Morfine po: BUP TTS als 1: 75-115 (meervoudige dosis, chronische pijn)

Afkortingen:

p.o = mondeling; i.m. = intramusculair; S.L. = sublinguaal; TTS = transdermaal; BUP = buprenorfine

Bijwerkingen zijn vergelijkbaar met die van andere sterke opioïde pijnstillers. Buprenorfine lijkt een lager risico op afhankelijkheid te hebben dan morfine.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### a) Algemene eigenschappen van het werkzame bestanddeel

Buprenorfine heeft een plasma-eiwitbinding van circa 96%.

Buprenorfine wordt in de lever gemetaboliseerd tot N-dealkylbuprenorfine (norbuprenorfine) en tot glucuronide-geconjugeerde metabolieten. 2/3 van het werkzame bestanddeel wordt onveranderd met de feces uitgescheiden en 1/3 wordt als conjugaat van onveranderd of gedealkyleerd buprenorfine met de urine uitgescheiden. Er is bewijs van enterohepatische hercirculatie.

Studies bij niet-drachtige en drachtige ratten hebben aangetoond dat buprenorfine door de bloedsheerbarrière en de placentale barrière gaat. Concentraties in de hersenen (die alleen onveranderd buprenorfine bevatten) na parenterale toediening waren 2-3 maal hoger dan na orale toediening. Na intramusculaire of orale toediening blijkt buprenorfine te accumuleren in het foetale gastrointestinale lumen – vermoedelijk als gevolg van galexcretie, aangezien de enterohepatische cyclus nog niet volledig ontwikkeld is.

#### b) Kenmerken van buprenorfine pleisters bij gezonde vrijwilligers

Na het aanbrengen van Buprenorfine SUN wordt buprenorfine door de huid geabsorbeerd. De continue afgifte van buprenorfine in de systemische circulatie vindt plaats door gecontroleerde afgifte uit het adhesieve polymeergebaseerde matrixsysteem.

Na het eerste aanbrengen van buprenorfine pleisters stijgen de plasmaconcentraties van buprenorfine geleidelijk en na 4 - 12 uur bereiken de plasmaconcentraties de minimum effectieve concentratie van 100 pg/ml. Uit studies met buprenorfine pleisters 35 microgram/uur bij gezonde vrijwilligers zijn een gemiddelde C<sub>max</sub> van 273 pg/ml en een gemiddelde t<sub>max</sub> van 34 uur, uit studies met buprenorfine 70 microgram/uur zijn een gemiddelde C<sub>max</sub> van 425 pg/ml en een gemiddelde t<sub>max</sub> van 29 uur vastgesteld. In één studie met vrijwilligers zijn buprenorfine 35 microgram/uur en buprenorfine 70 microgram/uur pleisters aangebracht in een cross-over design. In deze studie is voor de verschillende sterkten dosisproportionaliteit aangetoond.

Na het verwijderen van Buprenorfine pleisters dalen de plasmaconcentraties van buprenorfine geleidelijk en wordt dit geëlimineerd met een halfwaardetijd van ongeveer 25 uur (spreiding 24-27 uur). Als gevolg van de continue absorptie van buprenorfine uit het depot in de huid is de eliminatie langzamer dan na intraveneuze toediening.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Standaard toxicologische studies gaven geen bewijs voor bepaalde mogelijke risico's voor de mens. In testen met herhaalde toediening van buprenorfine bij ratten was de toename van het lichaamsgewicht verminderd.

Studies naar de fertiliteit en de algemene reproductieve capaciteit van ratten toonden geen negatieve effecten. Studies bij ratten en konijnen wezen op tekenen van foetotoxiciteit en verhoogd postimplantatieverlies, hoewel dit alleen gold bij toxische doseringen bij de moeder.

Studies bij ratten hebben verminderde intra-uteriene groei, achterstand in de ontwikkeling van bepaalde neurologische functies en hoge peri-/post-natale mortaliteit bij de neonaten aangetoond na behandeling van de moederdieren gedurende dracht of lactatie. Er is bewijs dat complicaties bij de worp en verminderde lactatie bijdroegen tot deze effecten. Er was geen bewijs van embryotoxiciteit inclusief teratogeniciteit bij ratten of konijnen.

*In-vitro*- en *in-vivo*-onderzoeken van het mutagene potentieel van buprenorfine wezen niet op enige klinisch relevante effecten.

Lange-termijnstudies bij ratten en muizen gaven geen bewijs van voor de mens relevante carcinogene potentie.

De beschikbare toxicologische gegevens wezen niet op mogelijke ontwikkeling van overgevoeligheid voor één van de bestanddelen van de pleisters voor transdermaal gebruik.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Geneesmiddelbevattende adhesieve matrix: blokcopolymeren van styreen-butadieen-styreen (SBS) en styreen-butadieen, colofonium, antioxidanten (2,4-bis[1,1-dimethylethyl]fenyl fosfiet [3:1]; tris[2,4-di-tert-butylfenyl]fosfaat), olie-extract uit het blad van aloë vera (bevat eveneens geraffineerde sojaolie en  $\alpha$ -tocoferol acetaat)

Achterfolie: gepigmenteerd polyethyleen, thermoplastisch hars en aluminium omhuld polyester, printkleur blauw

Verwijderbare folie: polyester film, aan één zijde gesiliconiseerd (dient te worden verwijderd voor aanbrengen van de pleister)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

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

Bewaren beneden 25°C

Niet in de vriezer bewaren

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

Elke pleister is bedekt met een losse gesiliconiseerde deklaag van polyethyleentereftalaat en wordt individueel verpakt in een verzegeld sacht, gemaakt van polyethyleentereftalaat/aluminium/polyetheen. Verpakkingen bevatten 4, 5, 8, 10, 16 en 24 (6 x 4) individueel verzegelde pleisters.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

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

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Nederland

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

RVG 103490  
RVG 103491  
RVG 103492

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 november 2009  
Datum van de laatste verlenging: 18 februari 2014

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.5 en 4.8: 5 november 2024