

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Buprenorfine Sandoz 5 microgram/uur, pleister voor transdermaal gebruik
Buprenorfine Sandoz 10 microgram/uur, pleister voor transdermaal gebruik
Buprenorfine Sandoz 15 microgram/uur, pleister voor transdermaal gebruik
Buprenorfine Sandoz 20 microgram/uur, pleister voor transdermaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Buprenorfine Sandoz 5 microgram/uur, pleister voor transdermaal gebruik:

Elke pleister bevat 5 mg buprenorfine per 6,25 cm² en geeft 5 microgram buprenorfine per uur af.

Buprenorfine Sandoz 10 microgram/uur, pleister voor transdermaal gebruik:

Elke pleister bevat 10 mg buprenorfine per 12,5 cm² en geeft 10 microgram buprenorfine per uur af.

Buprenorfine Sandoz 15 microgram/uur, pleister voor transdermaal gebruik:

Elke pleister bevat 15 mg buprenorfine per 18,75 cm² en geeft 15 microgram buprenorfine per uur af.

Buprenorfine Sandoz 20 microgram/uur, pleister voor transdermaal gebruik:

Elke pleister bevat 20 mg buprenorfine per 25 cm² en geeft 20 microgram buprenorfine per uur af.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Pleister voor transdermaal gebruik.

Het product is samengesteld uit een geneesmiddelbevattende pleister voor transdermaal gebruik geïntegreerd in een groter licht geelbruine beschermingspleister zonder werkzame stof. De vorm van de pleister voor transdermaal gebruik is rechthoekig met afgeronde hoeken. De pleister voor transdermaal gebruik is bedrukt met:

Buprenorfine Sandoz 5 microgram/uur: 'Buprenorphinum 5 µg/h'

Buprenorfine Sandoz 10 microgram/uur: 'Buprenorphinum 10 µg/h'

Buprenorfine Sandoz 15 microgram/uur: 'Buprenorphinum 15 µg/h'

Buprenorfine Sandoz 20 microgram/uur: 'Buprenorphinum 20 µg/h'

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van niet-maligne, matige pijn wanneer een opioïd vereist is om adequate pijnstilling te bereiken.

Buprenorfine Sandoz is niet geschikt voor de behandeling van acute pijn.

Buprenorfine Sandoz is geïndiceerd voor volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Patiënten van 18 jaar en ouder:

De laagste Buprenorfine Sandoz dosering (Buprenorfine Sandoz 5 microgram/uur, pleister voor transdermaal gebruik) dient als startdosering te worden gebruikt. Er dient rekening gehouden te worden met vroeger opioïd-gebruik (zie rubriek 4.5) evenals met de algehele conditie en medische toestand van de patiënt.

Er dient geen hogere dosis Buprenorfine Sandoz te worden gebruikt dan wordt aanbevolen.

Titratie

Gedurende de start van de behandeling met Buprenorfine Sandoz, kunnen zo nodig kortwerkende aanvullende analgetica nodig zijn (zie rubriek 4.5), totdat de analgetische werking van Buprenorfine Sandoz is ingetreden.

Wanneer geïndiceerd kan de dosering van Buprenorfine Sandoz omhoog worden getitreerd na de eerste 3 dagen, omdat dan het maximum effect van de gegeven dosering is bereikt. Latere dosisverhogingen kunnen worden getitreerd op basis van de behoefte aan aanvullende pijnverlichting en de analgetische respons van de patiënt op de pleister.

Om de dosis te verhogen dient de huidige pleister te worden vervangen door een pleister van hogere sterkte of er dient een combinatie van pleisters te worden aangebracht op verschillende plekken om de gewenste dosis te bereiken. Het wordt aangeraden om niet meer dan twee pleisters tegelijkertijd te dragen, tot een maximale totale dosis van 40 microgram/uur buprenorfine. Patiënten dienen zorgvuldig en regelmatig te worden gecontroleerd om de optimale dosis en duur van de behandeling te kunnen vaststellen.

Overschakelen van andere opioïden

Buprenorfine Sandoz kan worden gebruikt als alternatief voor andere opioïden. Deze patiënten dienen te starten met de laagste beschikbare dosering (Buprenorfine Sandoz 5 microgram/uur, pleister voor transdermaal gebruik) en naar behoefte door te gaan met het innemen van kortwerkende aanvullende analgetica (zie rubriek 4.5) gedurende titratie.

Duur van de behandeling

Buprenorfine Sandoz dient in geen geval langer te worden gebruikt dan absoluut noodzakelijk. Indien langdurige pijnbestrijding met Buprenorfine Sandoz nodig is, in verband met de aard en ernst van de ziekte, dienen zorgvuldige en regelmatige controles te worden uitgevoerd (zo nodig met pauzes in de behandeling) om vast te stellen of, en in welke mate, een verdere behandeling nodig is.

Staken van de behandeling

Na verwijdering van de pleister nemen de serumconcentraties van buprenorfine geleidelijk af en het analgetische effect houdt dus nog een bepaalde tijd aan. Hiermee moet rekening gehouden worden als de behandeling met Buprenorfine Sandoz wordt gevolgd door andere opioïden. In het algemeen mag een volgend opioïd niet worden toegediend binnen 24 uur na het verwijderen van de pleister. Momenteel is er slechts beperkte informatie beschikbaar over startdoseringen van andere opioïden die worden toegediend na het staken van de behandeling met de pleister (zie rubriek 4.5).

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing van Buprenorfine Sandoz nodig bij oudere patiënten.

Nierfunctiestoornissen

Er is geen speciale dosisaanpassing van Buprenorfine Sandoz nodig voor patiënten met een nierfunctiestoornis.

Leverfunctiestoornissen

Buprenorfine wordt gemetaboliseerd door de lever. De intensiteit en duur van de werking kunnen anders zijn bij patiënten met een gestoorde leverfunctie. Daarom moeten patiënten met leverinsufficiëntie zorgvuldig worden gecontroleerd gedurende de behandeling met Buprenorfine Sandoz.

Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen kan stapeling van buprenorfine optreden gedurende een behandeling met Buprenorfine Sandoz. Een alternatieve behandeling dient te worden overwogen. Bij deze patiënten dient Buprenorfine Sandoz met voorzichtigheid te worden gebruikt, indien het al moet worden gebruikt.

Aangezien CYP3A4 remmers de concentratie van buprenorfine kunnen verhogen (zie rubriek 4.5), moet bij patiënten die al behandeld worden met CYP3A4 remmers de dosering van Buprenorfine Sandoz voorzichtig getitreerd worden, omdat een lagere dosering voldoende kan zijn bij deze patiënten.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Buprenorfine Sandoz bij kinderen onder de 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Transdermaal gebruik.

Behandeldoelen en stopzetting

Voordat de behandeling met Buprenorfine Sandoz 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 [productnaam] 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).

Duur van de behandeling

Buprenorfine Sandoz mag niet langer worden gebruikt dan noodzakelijk.

Toedieningsroute

De pleister voor transdermaal gebruik moet gedurende 7 dagen worden gedragen. De pleister mag niet worden gedeeld of in stukken worden geknipt.

Het aanbrengen van de pleister voor transdermaal gebruik:

Buprenorfine Sandoz dient te worden aangebracht op niet-geïrriteerde, intacte huid van de buitenkant van de bovenarm, het bovenste gedeelte van de borstkas, de bovenrug of de zijkant van de borstkas, maar niet op huid met grote littekens. Buprenorfine Sandoz dient te worden aangebracht op een relatief onbehaard of bijna niet-behaard stuk huid. Indien dit niet beschikbaar is, dient het haar op de plaats van toediening te worden afgeknipt met een schaar en niet afgeschoren.

Als de plaats van toediening moet worden schoongemaakt, dient dit alleen met schoon water te gebeuren. Zeep, alcohol, oliën, lotions of scrubcrèmes dienen niet te worden gebruikt. De huid moet droog zijn voordat de pleister wordt aangebracht. De pleister voor transdermaal gebruik moet direct na het verwijderen van de verzegelde sachet worden aangebracht. Na verwijdering van de beschermlaag moet de pleister met de handpalm stevig op zijn plaats worden gedrukt, gedurende ongeveer 30 seconden, om er zeker van te zijn dat de pleister overal contact maakt met de huid, vooral bij de randen. Als de randen van de pleister loslaten, kunnen de randen worden vastgeplakt met een voor de huid geschikt huidtape om er zeker van te zijn dat de pleister gedurende 7 dagen kan worden gedragen.

Baden, douchen of zwemmen zouden geen invloed moeten hebben op de pleister. Als een pleister van de huid valt, dient een nieuwe te worden aangebracht.

Een nieuwe pleister dient 3 tot 4 weken lang niet op dezelfde plaats op de huid te worden aangebracht (zie rubriek 5.2).

Patiënten worden geadviseerd om tijdens het dragen van de pleister, de plaats van toediening niet bloot te stellen aan externe warmtebronnen (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Bij opioïd-afhankelijke patiënten en voor de behandeling van ontwenningsverschijnselen van narcotica.
- Aandoeningen waarbij het ademhalingscentrum en de ademhalingsfunctie ernstig onderdrukt zijn of kunnen worden.
- Patiënten die behandeld worden met MAO-remmers of deze de afgelopen 2 weken hebben gebruikt (zie rubriek 4.5).
- Patiënten met myasthenia gravis.
- Patiënten met delirium tremens.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Buprenorfine Sandoz dient met bijzondere zorgvuldigheid gebruikt te worden bij patiënten met acute alcoholintoxicatie, hoofdletsel, shock, een verminderd bewustzijnsniveau van onbekende oorsprong, intracraniale laesies of verhoogde intracraniale druk, of bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2).

Buprenorfine kan de drempel voor convulsies verlagen bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies.

Significante ademhalingsdepressie is in verband gebracht met buprenorfine, met name bij intraveneuze toediening. Er zijn een aantal dodelijke overdoseringen voorgekomen wanneer verslaafden buprenorfine intraveneus misbruikten, meestal in combinatie met benzodiazepines. Hiernaast zijn dodelijke overdoseringen gerapporteerd die veroorzaakt werden door ethanol en benzodiazepines in combinatie met buprenorfine (zie rubriek 4.5).

Risico van gelijktijdig gebruik met sederende middelen zoals benzodiazepines of verwante middelen
Gelijktijdig gebruik van Buprenorfine Sandoz met sederende middelen zoals benzodiazepines of verwante middelen kunnen leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en dood. Door deze risico's moet gelijktijdig gebruik met deze sederende middelen alleen overwogen worden bij patiënten waarvoor alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Wanneer besloten wordt om Buprenorfine Sandoz

gelijktijdig voor te schrijven met sederende middelen, moet de laagst effectieve dosis gebruikt worden en moet de duur van de behandeling zo kort mogelijk zijn.

De patiënten moeten strikt worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. Het wordt daarom sterk aanbevolen om patiënten en hun verzorgers te informeren dat zij letten op deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Serotoninesyndroom

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

Als gelijktijdige behandeling met andere serotonerge middelen klinisch gerechtvaardigd is, wordt aangeraden de patiënt zorgvuldig te observeren, vooral tijdens het begin van de behandeling en bij dosisverhogingen.

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

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

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 Sandoz. Herhaaldelijk gebruik van Buprenorfine Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz 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 verslavingsspecialist worden overwogen.

Ontwenning (abstinentiesyndroom)

Chronisch gebruik van buprenorfine kan leiden tot ontwikkeling van fysieke afhankelijkheid.

Ontwenning (abstinentiesyndroom) is, als het al optreedt, over het algemeen licht van aard, begint na 2 dagen en kan tot 2 weken duren. Ontwenningsverschijnselen kunnen zijn: agitatie, angst, nervositeit, slapeloosheid, hyperkinesie, tremor en gastro-intestinale stoornissen.

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

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

Buprenorfine Sandoz wordt niet aangeraden voor pijnstilling onmiddellijk na een operatie of in andere situaties waarbij sprake is van een smalle therapeutische breedte of een snel variërende analgetische behoefte.

Gecontroleerde onderzoeken bij mensen en dieren geven aan dat er bij buprenorfine minder gevaar voor afhankelijkheid bestaat dan bij volledige agonistische analgetica. Bij de mens is een beperkt euforige effect waargenomen met buprenorfine. Dit kan leiden tot enig misbruik van het product.

Buprenorfine Sandoz mag niet worden gebruikt in hogere doseringen dan aanbevolen.

Patiënten met koorts of die worden blootgesteld aan externe warmtebronnen

Patiënten worden geadviseerd om tijdens het dragen van de pleister, de plaats van toediening niet bloot te stellen aan externe warmtebronnen, zoals warmtekussens, elektrische dekens, warmtelampen, sauna, warmtebaden, verwarmde waterbedden, etc., omdat dit kan leiden tot een verhoogde absorptie van buprenorfine. Wanneer patiënten met koorts worden behandeld, dient men zich ervan bewust te zijn dat koorts ook de absorptie kan verhogen, resulterend in verhoogde plasmaconcentraties van buprenorfine en dus ook een toegenomen risico op opioïd-reacties.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Buprenorfine Sandoz mag niet gelijktijdig met MAO-remmers worden gebruikt of bij patiënten die in de afgelopen 2 weken MAO-remmers hebben gebruikt (zie rubriek 4.3).

Effecten van andere werkzame stoffen op de farmacokinetiek van buprenorfine

Buprenorfine wordt primair door glucuronidering gemetaboliseerd en in mindere mate (ongeveer 30%) door CYP3A4. Gelijktijdige behandeling met CYP3A4-remmers kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties met versterkte effectiviteit van buprenorfine.

Studies waarbij het gelijktijdig gebruik van Buprenorfine Sandoz met de CYP3A4-remmer ketoconazol vergeleken werd met het gebruik van Buprenorfine Sandoz alleen, vertoonden geen klinisch relevante verhogingen in de gemiddelde maximale (C_{max}) of totale (AUC) blootstelling aan buprenorfine.

De interactie tussen buprenorfine en CYP3A4-enzym-inductoren is niet bestudeerd. Het gelijktijdig gebruik van buprenorfine en enzyminductoren (bijv. fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne en rifampicine) zou kunnen leiden tot een verhoogde klaring, wat zou kunnen resulteren in een verminderde effectiviteit.

Een vermindering van hepatische doorbloeding, geïnduceerd door sommige algemene anaesthetica (bijv. halothaan) en andere geneesmiddelen, kan leiden tot een lagere eliminatiesnelheid van buprenorfine door de lever.

Farmacodynamische interacties

Buprenorfine Sandoz moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij gelijktijdige toediening met:

Sederende middelen zoals benzodiazepines of verwante middelen:

Gelijktijdig gebruik van opioïden met sederende middelen zoals benzodiazepines of verwante middelen verhogen het risico op sedatie, ademdepressie, coma en dood, door het toegevoegde CZS dempende effect. De dosis en duur van het gelijktijdig gebruik moet beperkt zijn (zie rubriek 4.4).

Andere geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken: andere opioïd-derivaten (analgetica en antihoestmiddelen met bijv. morfine, dextropropoxyfeen, codeïne, dextromethorfan of noscapine). Bepaalde antidepressiva, sedatieve H₁-receptorantagonisten, alcohol, anxiolytica, neuroleptica, clonidine en verwante stoffen. Deze combinaties versterken de CZS-onderdrukkende activiteit. Het gelijktijdige gebruik van buprenorfine met gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) kan resulteren in ademhalingsdepressie, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden (zie rubriek 4.4).

Serotonerge geneesmiddelen, zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine-norepinefrineheropnameremmers (SNRI's) of tricyclische antidepressiva, aangezien het risico op het serotoninesyndroom levensbedreigende aandoening, is toegenomen (zie rubriek 4.4).

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.

Bij typisch analgetische doseringen functioneert buprenorfine als een zuivere mu-receptoragonist. In klinische studies met de buprenorfine pleister voor transdermaal gebruik werden patiënten overgezet van zuivere mu-agonist opioïden (tot 90 mg oraal morfine of orale morfine-equivalenten per dag) naar de buprenorfine pleister voor transdermaal gebruik. Er waren geen meldingen van abstinentiesyndroom of opioïd-ontweningsverschijnselen tijdens de overschakeling van de opioïden waarmee de behandeling gestart was naar de buprenorfine pleister voor transdermaal gebruik (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of slechts beperkte gegevens over het gebruik van Buprenorfine Sandoz bij zwangere vrouwen. Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico bij de mens is onbekend. Tegen het eind van de zwangerschap kunnen hoge doses buprenorfine ademhalingsdepressie bij de neonat veroorzaken, zelfs na een korte periode van gebruik. Langdurig gebruik van buprenorfine gedurende de zwangerschap kan leiden tot het neonataal opioïde ontweningsverschijnselsyndroom. Daarom dient Buprenorfine Sandoz niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt en niet bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen effectieve anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

Buprenorfine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Studies bij ratten hebben aangetoond dat buprenorfine de melkproductie kan remmen. Beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren hebben uitscheiding van buprenorfine in de melk aangetoond (zie rubriek 5.3). Daarom moet het gebruik van Buprenorfine Sandoz gedurende de periode van borstvoeding worden vermeden.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van buprenorfine op de vruchtbaarheid. In een onderzoek naar de vruchtbaarheid en de vroege embryonale ontwikkeling werden geen effecten op voortplantingsparameters geobserveerd bij mannelijke of vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3)

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

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

Zelfs wanneer het volgens de aanwijzingen wordt gebruikt, kan Buprenorfine Sandoz de reacties van de patiënt dermate beïnvloeden dat de verkeersveiligheid en het vermogen om machines te bedienen verminderd zijn. Dit is met name het geval aan het begin van de behandeling en in combinatie met andere centraal werkende substanties waaronder alcohol, kalmerende middelen, sedativa en hypnotica. Een individueel advies dient door de arts te worden gegeven. Een algehele restrictie is niet nodig als een stabiele dosering wordt gebruikt.

Patiënten die last hebben van een verminderd reactievermogen en bijwerkingen ervaren (bijvoorbeeld duizeligheid, sufheid, wazig zicht) gedurende de start van de behandeling of bij titratie naar een hogere dosering, dienen geen auto te rijden of machines te bedienen tot ten minste 24 uur nadat de pleister is verwijderd.

4.8 Bijwerkingen

Ernstige bijwerkingen die samen kunnen hangen met het klinische gebruik van Buprenorfine Sandoz, zijn vergelijkbaar met bijwerkingen die zijn waargenomen bij andere opioïde analgetica, waaronder ademhalingsdepressie (met name wanneer het gebruikt wordt met andere CZS-onderdrukkende middelen) en hypotensie (zie rubriek 4.4).

De volgende bijwerkingen zijn opgetreden:

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 ($< 1/10.000$, inclusief geïsoleerde gevallen)

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

Systeem/ orgaan- klasse	Ze er vaak	Vaak	Soms	Zelden	Ze er zelden	Niet bekend
Immuun- systeem- aandoenin- gen			Overgevoelig- heid	Anafylactoïde reactie		Anafylacti- sche reactie
Voedings- en stof- wisselings- stoornissen		Anorexia		Dehydratie		

Systeem/ orgaan- klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Psychische stoornissen		Verwardheid , depressie, slapeloos- heid, nervositeit, angst	Affect- labiliteit, slaapstoornis- sen, rusteloosheid, agitatie, euforische stemming, hallucinaties, verminderd libido, nachtmerries, agressie	Psychische stoornis	Geneesmid delafhankel ijkheid, stemmings wisselingen	Depersonali- satie
Zenuwstel- selaandoe- ningen	Hoofdpijn , duizelig- heid, sufheid	Tremor	Sedatie, dysgeusie, dysartrie, hypesthesie, geheugen- verlies, migraine, syncope, abnormale coördinatie, aandachts- stoornis, paresthesie	Evenwichts- stoornis, spraakstoornis	Onvrijwil- lige spier- trekkingen	Convulsies
Oogaandoe- ningen			Droge ogen, wazig zicht	Visusstoornis- sen, ooglidooedeem, miosis		
Evenwichts orgaan- en ooraandoe- ningen			Tinnitus, vertigo		Oorpijn	
Hartaandoe- ningen			Palpataties, tachycardie	Angina pectoris		
Bloedvat- aandoenin- gen			Hypotensie, circulatoire collaps, hypertensie, blozen	Vasodilatatie, orthostatische hypotensie		

Systeem/ orgaan- klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Ademhaling stelsel-, borstkas- en mediasti- numaan- doeningen		Dyspnoe	Hoest, piepende ademhaling, hikken	Ademhalings- depressie, ademhalings- stilstand, verergering van astma, hyperventilatie , rinitis		
Maagdarm- stelselaan- doeningen	Obstipatie misselijk- heid, braken	Buikpijn, diarree, dyspepsie, droge mond	Flatulentie	Dysfagie, ileus		Diverticulitis
Lever- en galaandoe- ningen						Galkoliek
Huid- en onderhuid- aandoenin- gen	Pruritus, erytheem	Huiduitslag, zweeten, exantheem	Droge huid, urticaria	Gezichts- oedeem	Puisten, blaasjes	Contactderm atitis, Verkleuring van de toedieningspl aats
Skeletspiers telsel- en bindweefsel aandoenin- gen		Spierzwakte	Myalgie, spierspasmen			
Nier- en urineweg- aandoenin- gen			Urine incontinentie, urineretentie, moeite met beginnen met plassen			
Voortplan- tingsstelsel- en borst- aandoenin- gen				Erectiestoornis , seksuele dysfunctie		
Algemene aandoenin- gen en toedienings- plaatsstoornissen	Toedien- ingsplaats reactie inclusief erytheem, oedeem, pruritus, uitslag	Vermoeid- heid, asthenie, perifeer oedeem	Uitputting, pyrexie, rillingen, oedeem, ontwennings- verschijnselen, dermatitis op de plaats van toediening*, pijn op de borst	Griepachtige verschijnselen *		Neonataal geneesmid- delontwen- nings- verschijnse- len- syndroom

Systeem/ orgaan- klasse	Ze er v a a k	V a a k	S o m s	Z e l d e n	Z e e r z e l d e n	N i e t b e k e n
Onderzoeken			Verhoogd alanineamino-transferase, gewichtsverlies			
Letsels en intoxicaties			Accidentele verwonding, vallen			

* In sommige gevallen trad een vertraagde lokale allergische reactie op met duidelijke ontstekingsverschijnselen. In dergelijke gevallen dient de behandeling met Buprenorfine Sandoz te worden gestaakt.

Drugsverslaving

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

Buprenorfine Sandoz kent een laag risico op lichamelijke afhankelijkheid. Na stopzetting van Buprenorfine Sandoz zijn ontwenningverschijnselen onwaarschijnlijk. Dit kan het gevolg zijn van de zeer langzame dissociatie van buprenorfine van de opioïd-receptoren en de geleidelijke daling van de buprenorfine-plasmaconcentraties (doorgaans gedurende een periode van 30 uur na het verwijderen van de laatste pleister). Na langdurig gebruik van Buprenorfine Sandoz kunnen ontwenningverschijnselen vergelijkbaar met die bij ontwenning van opioïden, echter niet geheel worden uitgesloten. Deze verschijnselen omvatten agitatie, bezorgdheid/angst, nervositeit, slapeloosheid, hyperkinesie, tremor en gastro-intestinale stoornissen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Symptomen

Symptomen die vergelijkbaar zijn met die van andere centraal werkende analgetica kunnen verwacht worden. Deze omvatten ademhalingsdepressie, sedatie, slaperigheid, misselijkheid, braken, cardiovasculaire collaps en uitgesproken miosis.

Behandeling

Alle pleisters moeten van de huid van de patiënt worden verwijderd. Er moet een open luchtweg worden gemaakt en onderhouden, de ademhaling moet worden ondersteund en bewaakt al naar gelang de symptomen en een adequate lichaamstemperatuur en vochtbalans moeten worden onderhouden. Zuurstof, intraveneuze vloeistoffen, vasopressoren en andere ondersteunende maatregelen dienen te worden genomen al naar gelang de symptomen.

Een specifieke opioïd-antagonist zoals naloxon kan de effecten van buprenorfine te niet doen. Hoewel naloxon minder effectief kan zijn in het teniet doen van de effecten van buprenorfine dan bij andere μ -

opioid agonisten. De behandeling met continue intraveneus naloxon dient te starten met de gebruikelijke dosis, maar een hogere dosis kan nodig zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Buprenorfine is een partiële opioïd-agonist, die werkt op de mu-opioïd-receptor. Het heeft ook een antagonistische werking op de kappa-opioïd-receptor.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Werkzaamheid is aangetoond in zeven pivotale fase III onderzoeken die tot 12 weken duurden bij patiënten met niet-maligne pijn van verschillende oorzaken. Hieronder waren patiënten met matige en ernstige osteoarthritis (OA) en rugpijn. De buprenorfine pleisters voor transdermaal gebruik lieten een klinisch significante afname van pijnscores zien (ongeveer 3 punten op de BS11-schaal) en een significant grotere pijnstilling vergeleken met placebo.

Een lange-termijn, open-label extensiestudie (n=384) is ook uitgevoerd bij patiënten met niet-maligne pijn. Met chronische toediening werd bij 63% van de patiënten gedurende 6 maanden pijnstilling bereikt, bij 39% van de patiënten gedurende 12 maanden, bij 13% van de patiënten gedurende 18 maanden en bij 6% van de patiënten gedurende 21 maanden. Circa 17% werd gestabiliseerd bij een dosis van 5 microgram/uur, 35% bij een dosis van 10 microgram/uur en 48% bij een dosis van 20 microgram/uur.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Iedere pleister geeft een vaste hoeveelheid buprenorfine af gedurende 7 dagen. Steady state wordt bereikt tijdens het dragen van de eerste pleister. Na het verwijderen van Buprenorfine Sandoz, dalen de concentraties buprenorfine met ongeveer 50% in de eerste 12 uur (bereik 10-24 uur).

Absorptie

Na het aanbrengen van Buprenorfine Sandoz diffundeert de buprenorfine uit de pleister door de huid. In klinisch-farmacologische studies bedroeg de mediane tijd voor buprenorfine pleisters voor transdermaal gebruik 10 microgram/uur om detecteerbare concentraties buprenorfine (25 picogram/ml) af te geven, ongeveer 17 uur. Analyse van de achtergebleven buprenorfine in de pleisters na 7-daags gebruik toont dat 15% van de oorspronkelijke hoeveelheid is afgegeven. Een biologische beschikbaarheidsstudie, in vergelijking met intraveneuze toediening, bevestigt dat deze hoeveelheid systemisch wordt geabsorbeerd. Buprenorfineconcentraties blijven relatief constant gedurende de 7-daagse pleisterapplicatie.

Toedieningsplaats:

Een studie bij gezonde personen heeft aangetoond dat het farmacokinetische profiel van buprenorfine toegediend via een pleister hetzelfde is wanneer de pleister wordt aangebracht op de buitenkant van de bovenarm, het bovenste gedeelte van de borstkas, de bovenrug of de zijkant van de borstkas (mid-axillaire lijn, 5e intercostale ruimte). De absorptie varieert in lichte mate afhankelijk van de plaats van aanbrengen. De blootstelling is maximaal circa 26% hoger wanneer de pleister wordt aangebracht op de bovenrug ten opzichte van de zijkant van de borstkas.

Bij een studie met gezonde personen die de buprenorfine pleister voor transdermaal gebruik herhaaldelijk op dezelfde plaats kregen aangebracht, werd een bijna verdubbelde blootstelling waargenomen bij een 14-daagse rustperiode. Daarom wordt rotatie van de toedieningsplaatsen aangeraden en dient een nieuwe pleister 3 tot 4 weken lang niet op dezelfde plaats op de huid te worden aangebracht.

Bij een studie met gezonde personen veroorzaakte een warmtekussen dat direct op de transdermale pleister werd gelegd, een voorbijgaande stijging van 26-55% van de bloedconcentraties buprenorfine. De bloedconcentraties werden weer normaal binnen 5 uur nadat de warmtebron was verwijderd. Daarom wordt het aanbrengen van directe warmtebronnen zoals kruiken, warmtekussens of elektrische dekens direct op de pleister afgeraden (zie rubriek 4.4). Een warmtekussen dat werd aangebracht direct na het verwijderen van de buprenorfine pleister voor transdermaal gebruik, veranderde de absorptie vanuit het huid-depot niet.

Distributie

Er is bewijs voor enterohepatische kringloop.

Studies bij niet-drachtige en drachtige ratten hebben aangetoond dat buprenorfine door de bloed-hersenbarrière en de placentabarrière 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 lijkt buprenorfine te accumuleren in het foetale gastro-intestinale lumen, vermoedelijk als gevolg van galsecretie, aangezien de enterohepatische kringloop nog niet volledig ontwikkeld is.

Buprenorfine is voor ongeveer 96% gebonden aan plasma-eiwitten.

Bij studies met intraveneus buprenorfine is een groot verdelingsvolume waargenomen, wat wijst op uitgebreide verdeling van buprenorfine. In een studie met intraveneus buprenorfine bij gezonde personen was het verdelingsvolume bij steady-state 430 liter, wat het grote verdelingsvolume en de lipofiliteit van de actieve stof reflecteert.

Na intraveneuze toediening worden buprenorfine en zijn metabolieten uitgescheiden in de gal, en binnen enkele minuten gedistribueerd naar de cerebrospinale vloeistof. Buprenorfineconcentraties in de cerebrospinale vloeistof lijken ongeveer 15 tot 25% van de gelijktijdige plasmaconcentraties te bedragen.

Biotransformatie en eliminatie

Na het aanbrengen van Buprenorfine Sandoz is buprenorfinemetabolisme in de huid verwaarloosbaar. Na transdermale toediening wordt buprenorfine geëlimineerd middels metabolisme in de lever met daarop volgend uitscheiding van oplosbare metabolieten via de gal en de nieren. Metabolisme in de lever door CYP3A4- en UGT1A1/1A3-enzymen leidt tot twee primaire metabolieten, namelijk norbuprenorfine en buprenorfine 3-O-glucuronide. Norbuprenorfine wordt geglucuronideerd voor eliminatie. Buprenorfine wordt ook uitgescheiden in de feces. In een studie met postoperatieve patiënten was de totale eliminatie van buprenorfine ongeveer 55 liter per uur.

Norbuprenorfine is de enige bekende actieve metaboliet van buprenorfine.

Effect van buprenorfine op de farmacokinetiek van andere werkzame stoffen:

Gebaseerd op *in vitro* studies in humane microsomen en hepatocyten, heeft buprenorfine niet de potentie om het metabolisme te remmen dat wordt gekatalyseerd door de CYP450-enzymen CYP1A2, CYP2A6 en CYP3A4 bij concentraties die worden verkregen met het gebruik van Buprenorfine Sandoz 20 microgram/uur pleisters voor transdermaal gebruik. Het effect op metabolisme gekatalyseerd door CYP2C8, CYP2C9 en CYP2C19 is niet onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Er werden geen effecten waargenomen op de fertiliteit of het algemene reproductiesucces van ratten die met buprenorfine werden behandeld. In embryo-foetale ontwikkelingstoxiciteitsstudies met buprenorfine uitgevoerd bij ratten en konijnen, werden geen embryo-foetale toxische effecten waargenomen. In een pre- en postnatale ontwikkelingstoxiciteitsstudie met buprenorfine bij ratten was er mortaliteit bij de neonaten en afgenomen lichaamsgewicht bij de neonaten, samengaand met verminderde voedselconsumptie van de moeder en klinische tekenen.

Genotoxiciteit

Een standaard reeks genotoxiciteitstesten gaf aan dat buprenorfine niet genotoxisch is.

Carcinogeniteit

Lange-termijnstudies bij ratten en muizen gaven geen bewijs voor carcinogene potentie die voor de mens relevant is.

Systemische toxiciteit en dermatologische toxiciteit

In toxiciteitstudies met enkelvoudige en meervoudige toediening in ratten, konijnen, cavia's, honden en minipigs veroorzaakten buprenorfine pleisters voor transdermaal gebruik weinig tot geen systemische bijwerkingen, hoewel huidirritatie bij alle onderzochte soorten werd waargenomen. De beschikbare toxicologische gegevens wezen niet op mogelijke ontwikkeling van overgevoeligheid voor één van de stoffen van de pleisters voor transdermaal gebruik

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Beschermfolie (moet verwijderd worden voor het aanbrengen van de pleister):

Poly(ethyleen-tereftalaat)-folie, gesiliconiseerd

Zelfklevende matrix (bevat buprenorfine):

Levulinezuur

Oleyloleaat

Povidon K90

Poly[acrylzuur-co-butylacrylaat-co-(2-ethylhexyl)acrylaat-co-vinylacetaat] (5:15:75:5)

Scheidingsfolie (tussen de zelfklevende matrixlagen met en zonder buprenorfine):

Poly(ethyleen-tereftalaat)-folie

Zelfklevende matrix (zonder buprenorfine):

Acrylaat kleeflaag

Steunlaag (bedrukt)

Polyurethaan scheidingsfolie

Drukinkt

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke pleister voor transdermaal gebruik is individueel verpakt in een sachet gemaakt van PET/Alu/PE.

Een doos bevat 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, 12 of 20 pleisters voor transdermaal gebruik.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gebruikte pleisters moeten in elkaar gevouwen worden met de kleeflaag naar binnen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

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

RVG 114799, Buprenorfine Sandoz 5 microgram/uur, pleister voor transdermaal gebruik
RVG 114800, Buprenorfine Sandoz 10 microgram/uur, pleister voor transdermaal gebruik
RVG 114801, Buprenorfine Sandoz 15 microgram/uur, pleister voor transdermaal gebruik
RVG 114802, Buprenorfine Sandoz 20 microgram/uur, pleister voor transdermaal gebruik

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 februari 2016

Datum van laatste verlenging: 12 januari 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.5 en 4.8: 19 december 2024