

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Buprenorfine Glenmark 5 microgram/uur 7 dagen pleister voor transdermaal gebruik
Buprenorfine Glenmark 10 microgram/uur 7 dagen pleister voor transdermaal gebruik
Buprenorfine Glenmark 20 microgram/uur 7 dagen pleister voor transdermaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Buprenorfine Glenmark 5 microgram/uur 7 dagen pleister voor transdermaal gebruik:
Iedere pleister voor transdermaal gebruik bevat 5 mg buprenorfine in een oppervlakte van 6,25 cm² met een nominale afgifte van 5 microgram buprenorfine per uur gedurende een periode van 7 dagen.

Buprenorfine Glenmark 10 microgram/uur 7 dagen pleister voor transdermaal gebruik:
Iedere pleister voor transdermaal gebruik bevat 10 mg buprenorfine in een oppervlakte van 12,5 cm² met een nominale afgifte van 10 microgram buprenorfine per uur gedurende een periode van 7 dagen.

Buprenorfine Glenmark 20 microgram/uur 7 dagen pleister voor transdermaal gebruik:
Iedere pleister voor transdermaal gebruik bevat 20 mg buprenorfine in een oppervlakte van 25 cm² met een nominale afgifte van 20 microgram buprenorfine per uur gedurende een periode van 7 dagen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Pleister voor transdermaal gebruik.

Buprenorfine Glenmark 5 microgram/uur 7 dagen pleister voor transdermaal gebruik
Rechthoekige beige pleister met afgeronde hoeken en de opdruk "Buprenorphin" en "5 µg/h" in blauwe inkt.

Buprenorfine Glenmark 10 microgram/uur 7 dagen pleister voor transdermaal gebruik
Rechthoekige beige pleister met afgeronde hoeken en de opdruk "Buprenorphin" en "10 µg/h" in blauwe inkt.

Buprenorfine Glenmark 20 microgram/uur 7 dagen pleister voor transdermaal gebruik
Rechthoekige beige pleister met afgeronde hoeken en de opdruk "Buprenorphin" en "20 µg/h" in blauwe inkt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

Buprenorfine Glenmark is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Buprenorfine Glenmark moet iedere 7e dag worden aangebracht.

Patiënten van 18 jaar en ouder

V 9.0

DE/H/4394/001/IB/013 – Update PI in line with reference product

Juni 2022

De laagste Buprenorfine Glenmark dosering (Buprenorfine Glenmark 5 microgram/uur 7 dagen pleister voor transdermaal gebruik) dient als startdosering te worden gebruikt. Er moet rekening gehouden worden met voorafgaand opioïd-gebruik (zie rubriek 4.5) alsook de algehele conditie en medische toestand van de patiënt.

Titratie

Gedurende de start van de behandeling met Buprenorfine Glenmark kunnen zo nodig kortwerkende aanvullende analgetica nodig zijn (zie rubriek 4.5), totdat het analgetisch effect met Buprenorfine Glenmark is bereikt.

Gedurende het titratieproces kan de dosering elke 3 dagen (72 uur) worden aangepast. Daarna moet het doseringsinterval van 7 dagen worden aangehouden. 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 moet de huidige pleister worden vervangen door een pleister van hogere sterkte of dient er een combinatie van pleisters worden aangebracht op verschillende plekken om de gewenste dosis te bereiken. Het wordt aangeraden om niet meer dan 2 pleisters tegelijkertijd te dragen, tot een maximale totale dosis van 40 microgram/uur buprenorfine. Gedurende 3 tot 4 weken na verwijdering van de voorgaande pleister moet er geen nieuwe pleister worden aangebracht op dezelfde plek op de huid (zie rubriek 5.2). Patiënten dienen regelmatig en zorgvuldig te worden gecontroleerd om de optimale dosis en duur van de behandeling te kunnen vaststellen.

Bij inadequate pijnstilling moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van hyperalgesie, tolerantie en progressie van de onderliggende ziekte (zie rubriek 4.4). Een dosisverlaging of stopzetting van de behandeling met Buprenorfine Glenmark pleisters voor transdermaal gebruik of herziening van de behandeling kan worden aangewezen.

Overschakelen van andere opioïden

Buprenorfine Glenmark kan worden gebruikt als alternatief voor andere opioïden. Deze patiënten dienen te starten met de laagst beschikbare dosering (Buprenorfine Glenmark 5 microgram/uur 7 dagen pleister voor transdermaal gebruik) en door te gaan met het zo nodig innemen van kortwerkende aanvullende analgetica (zie rubriek 4.5) gedurende titratie.

Ouderen

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

Nierinsufficiëntie

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

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing van Buprenorfine Glenmark nodig bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis.

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 Glenmark.

Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen kan stapeling van buprenorfine optreden gedurende een behandeling met Buprenorfine Glenmark. Een alternatieve behandeling dient te worden overwogen. Indien Buprenorfine Glenmark toch wordt gebruikt in deze patiënten, dient er zeer voorzichtig te worden behandeld.

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

V 9.0

DE/H/4394/001/IB/013 – Update PI in line with reference product

Juni 2022

Toedieningsweg

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

De pleister mag niet worden gebruikt als de verzegeling verbroken is.

Het aanbrengen van de pleister

Om effectieve pijnstilling met buprenorfine te bewerkstelligen en de kans op huidreacties tot een minimum te beperken (zie rubriek 4.4), dienen de volgende gebruiksaanwijzingen te worden opgevolgd:

Buprenorfine Glenmark dient te worden aangebracht op niet-geïrriteerde, intacte huid van de buitenkant van bovenarm, het bovenste gedeelte van de borstkas, de bovenrug of de zijkant van de borstkas, maar niet op huid met grote littekens. Buprenorfine Glenmark dient te worden aangebracht op een relatief onbehandeld 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, olie, lotions of scrubcrèmes mogen niet worden gebruikt. De huid moet droog zijn voordat de pleister wordt aangebracht. Buprenorfine Glenmark moet direct na het verwijderen van de verzegelde sachet worden aangebracht. Na verwijdering van de bescherm laag dient de pleister gedurende ongeveer 30 seconden met de handpalm stevig op zijn plaats te worden gedrukt om te zorgen dat de pleister goed contact maakt met de huid, vooral bij de afgeronde hoeken. Als de randen van de pleister loskomen, kunnen de randen worden vastgeplakt met een voor de huid geschikte huidtape om te zorgen dat de pleister gedurende 7 dagen kan worden gedragen. De pleister dient gedurende 7 dagen continu te worden gedragen. Het nemen van een bad, douchen of zwemmen zou geen invloed moeten hebben op de pleister. Als een pleister van de huid valt, moet een nieuwe worden aangebracht die gedurende 7 dagen gedragen moet worden.

Duur van de behandeling

Buprenorfine Glenmark dient in geen geval langer te worden gebruikt dan absoluut noodzakelijk. Wanneer als gevolg van de aard en ernst van de ziekte langdurige pijnbestrijding met Buprenorfine Glenmark nodig is, moet de patiënt regelmatig en zorgvuldig gecontroleerd worden (zo nodig met onderbrekingen 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 zodat het analgetische effect nog gedurende een bepaalde tijd aanhoudt. Hiermee moet rekening gehouden worden als de behandeling met Buprenorfine Glenmark wordt vervolgd met andere opioïden. In het algemeen mag een volgend opioïde 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.).

Patiënten met koorts of die worden blootgesteld aan externe hitte

Patiënten moeten worden geadviseerd om tijdens het dragen van de pleister de plaats waar de pleister zit niet bloot te stellen aan externe warmtebronnen, zoals warmtekussens, elektrische dekens, warmwaterkruiken, warmtelampen, sauna, bubbelbaden, verwarmde waterbedden, etc., omdat dit kan leiden tot een verhoogde absorptie van buprenorfine. Wanneer patiënten met koorts worden behandeld, dient men alert te zijn op een mogelijke toegenomen absorptie resulterend in verhoogde plasmaconcentraties van buprenorfine en zo ook een toegenomen risico op opioïd reacties.

4.3 Contra-indicaties

Gecontra-indiceerd bij:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof buprenorfine of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen

V 9.0

DE/H/4394/001/IB/013 – Update PI in line with reference product

Juni 2022

- opioïde-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 die lijden aan myasthenia gravis
- patiënten die lijden aan delirium tremens.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Buprenorfine Glenmark dient met bijzondere zorgvuldigheid gebruikt te worden bij patiënten met:

- ademhalingsdepressie
- gelijktijdige toediening van CZS-depressiva (zie hieronder en rubriek 4.5)
- serotonerge middelen (zie hieronder en rubriek 4.5)
- psychologische afhankelijkheid (verslaving), misbruikprofiel en een geschiedenis van middelen en/of alcoholmisbruik (zie hieronder)
- slaapapneu
- acute alcoholintoxicatie
- hoofdletsel, intracraniale laesies of verhoogde intracraniale druk, shock, een verminderd bewustzijnsniveau van onbekende oorsprong
- ernstige leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2)
- obstipatie.

Ademhalingsdepressie

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. Daarnaast zijn dodelijke overdoseringen gerapporteerd die veroorzaakt werden door ethanol en benzodiazepines in combinatie met buprenorfine (zie rubriek 4.9). Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van Buprenorfine Glenmark aan patiënten waarvan bekend is of vermoed wordt dat ze problemen hebben met drugs- of alcoholmisbruik of ernstige psychische aandoeningen.

Gelijktijdig gebruik van opioïden zoals buprenorfine en sedatieve middelen zoals benzodiazepinen of verwante middelen kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Door deze risico's dient gelijktijdig gebruik met deze sedatieve middelen alleen overwogen te worden bij patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Als er een besluit wordt genomen om buprenorfine gelijktijdig met sedatieve middelen 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. Het wordt daarom sterk aanbevolen om patiënten en hun verzorgers te informeren zodat zij op de hoogte zijn van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Serotoninesyndroom

Gelijktijdige toediening van Buprenorfine Glenmark 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.

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

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

Buprenorfine is een partiële μ -opioïde agonist, die werkt als een volledige agonist met betrekking tot analgesie en als een gedeeltelijke agonist met betrekking tot zijn ademhalingsonderdrukkende eigenschappen (zie rubriek 5.1).

Langetermijn behandel-effecten en tolerantie

Bij herhaalde toediening van opioïden kunnen er zich bij alle patiënten tolerantie voor de pijnstillende effecten, hyperalgesie, lichamelijke afhankelijkheid en psychische afhankelijkheid ontwikkelen, terwijl onvolledige tolerantie wordt ontwikkeld voor sommige bijwerkingen, zoals opioïde-geïnduceerde obstipatie. Met name bij patiënten met chronische niet-maligne pijn is gemeld dat een continue opioïdenbehandeling mogelijk geen betekenisvolle verbetering van de pijnintensiteit geeft op lange termijn. Regelmatige herbeoordeling van de geschiktheid van doorbehandeling met buprenorfine pleisters voor transdermaal gebruik wordt aanbevolen op het moment van receptherhaling. Wanneer wordt besloten dat voortzetting van de behandeling geen voordeel biedt, moet de dosering stapsgewijs worden verminderd om ontwenningssymptomen te voorkomen.

Opioïdengebruiksstoornis (misbruik en afhankelijkheid)

Herhaald gebruik van Buprenorfine Glenmark kan leiden tot opioïdengebruiksstoornis (opioid use disorder [OUD]). Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van Buprenorfine Glenmark 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 en zussen) van middelenmisbruikstoornissen (inclusief alcoholgebruikstoornis), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere psychische stoornissen (bijv. depressieve stoornis, angst- en persoonlijkheidsstoornissen). Patiënten die met opioïden worden behandeld moeten worden gecontroleerd op tekenen van OUD, zoals verslaafd gedrag (bijv. voortijdige verzoeken tot receptverlenging), voornamelijk diegenen met een verhoogd risico. Deze controle omvat ook de beoordeling van het gelijktijdig gebruik van opioïden en psychoactieve geneesmiddelen (zoals benzodiazepinen). Overleg met een verslavingsdeskundige moet worden overwogen bij patiënten met verschijnselen en symptomen van OUD. Als stopzetting van opioïden moet plaatsvinden, zie rubriek 4.4 'Langetermijn behandel-effecten en tolerantie'.

Ontwenningssyndroom

Een ontwenningssyndroom kan optreden bij abrupte stopzetting van de behandeling. Ontwenning (abstinentiesyndroom) is, als het optreedt, over het algemeen mild van aard, begint na 2 dagen en kan tot 2 weken duren. Ontwenningssymptomen kunnen zijn: agitatie, angst, nervositeit, slapeloosheid, hyperkinesie, tremor en gastro-intestinale stoornissen. Wanneer een patiënt een behandeling met buprenorfine niet meer nodig heeft, kan het raadzaam zijn om de dosis geleidelijk af te bouwen om ontwenningssymptomen te voorkomen. Toediening van buprenorfine aan personen die fysiek afhankelijk zijn van volledige μ -opioïde-agonisten kan een onthoudingssyndroom veroorzaken, afhankelijk van de mate van fysieke afhankelijkheid en het tijdstip en de dosis van buprenorfine.

Slaap gerelateerde ademhalingsstoornissen

Opioïden kunnen slaap gerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, waaronder centrale slaapapneu (CSA) en slaap gerelateerde hypoxemie. Het gebruik van opioïden verhoogt het risico op CSA op dosisafhankelijke wijze. Bij patiënten met CSA moet een verlaging van de totale opioïdendosering worden overwogen.

Huidreactie op de plaats van toediening

Om de kans op huidreacties op de toedieningsplaats tot een minimum te beperken, is het belangrijk om de doseringsinstructies op te volgen (zie rubriek 4.2).

Reacties op de plaats van aanbrengen met Buprenorfine Glenmark wordt meestal gekenmerkt door een milde tot matige huidontsteking (contactdermatitis), met verschijnselen zoals: erytheem, oedeem, pruritus, huiduitslag, kleine blaasjes (vesikels) en een pijnlijk/brandend gevoel op de plaats van toediening. De meest voorkomende oorzaak is huidirritatie (irritatieve contactdermatitis), en deze reacties verdwijnen

spontaan na het verwijderen van de Buprenorfine Glenmark.

Patiënten en zorgverleners moeten gerichte instructies krijgen om de toedieningsplaatsen in de gaten te houden voor dergelijke reacties. Als allergische contactdermatitis wordt vermoed, moeten geschikte diagnostische testen worden uitgevoerd om te vast te stellen of huidsensibilisatie heeft plaatsgevonden en om de oorzaak daarvan te bepalen (buprenorfine en/of andere ingrediënten van de pleister).

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 Glenmark voorzichtig getitreerd worden, omdat een lagere dosering voldoende kan zijn bij deze patiënten.

Buprenorfine Glenmark wordt niet aanbevolen voor pijnstilling direct na een operatie of in andere situaties waarbij sprake is van een smalle therapeutische index of een snel variërende analgetische behoefte.

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

Ernstige koortsziekte kan ook de absorptiesnelheid van buprenorfine uit Buprenorfine Glenmark pleister voor transdermaal gebruik verhogen.

Bij de mens is een beperkt euforige effect waargenomen met buprenorfine. Dit kan leiden tot enig misbruik van het product.

Endocrien systeem

Opioiden kunnen de hypothalamus-hypofyse-bijnier- of -gonadale assen beïnvloeden. Sommige veranderingen die kunnen worden waargenomen, zijn onder meer een toename van serumprolactine en afname van plasmacortisol en testosteron. Klinische symptomen kunnen zich manifesteren door deze hormonale veranderingen.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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 werking van buprenorfine.

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

De interactie tussen buprenorfine en CYP3A4-enzyminductoren 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 werking.

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

Farmacodynamische interacties

Buprenorfine Glenmark 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).

Buprenorfine Glenmark moet voorzichtig worden gebruikt bij gelijktijdige toediening met: Serotonerge geneesmiddelen, zoals MAO-remmers, selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), serotonine-norepinefrine-heropnameremmers (SNRI's) of tricyclische antidepressiva, aangezien het risico op serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, wordt verhoogd (zie rubriek 4.4)

Andere geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken: andere opioïd-derivaten (analgetica en anti-hoest middelen met bijv. morfine, dextropropoxyfeen, codeïne, dextrometorfan of noscapine). Bepaalde antidepressiva, sedatieve H₁-receptorantagonisten, alcohol, anxiolytica, neuroleptica, clonidine en verwante stoffen. Deze combinaties versterken het dempende effect op het centraal zenuwstelsel.

Sedatieve middelen zoals benzodiazepinen of verwante middelen:

Gelijktijdig gebruik van opioïden met sedatieve middelen zoals benzodiazepinen of verwante middelen verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden, door het toegevoegde CZS-dempende effect. De dosis en duur van gelijktijdig gebruik dienen beperkt te worden (zie rubriek 4.4). Dergelijke middelen zijn onder meer sedativa of hypnotica, algemene anesthetica, andere opioïde analgetica, fenothiazines, centraal werkende anti-emetica, benzodiazepines en alcohol.

Bij typische analgetische doseringen functioneert buprenorfine als een volledige μ -receptor agonist. In klinische studies met buprenorfine werden patiënten overgezet van volledige μ -agonist opioïden (tot 90 mg orale morfine of orale morfine-equivalenten per dag) naar buprenorfine. Er werd geen abstinentiesyndroom of opioïde ontweningsverschijnselen gerapporteerd tijdens de overschakeling (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte gegevens over het gebruik van buprenorfine bij zwangere vrouwen. Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico bij de mens is niet bekend.

Buprenorfine passeert de placenta en buprenorfine en de actieve metaboliet norbuprenorfine kunnen worden gedetecteerd in serum, urine en meconium van pasgeborenen na blootstelling in de baarmoeder. Tegen het eind van de zwangerschap kunnen hoge doseringen 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 ontweningsverschijnselensyndroom. Daarom mag Buprenorfine Glenmark niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen raken en geen effectieve anticonceptie gebruiken, tenzij het mogelijke voordeel opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Buprenorfine wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Studies bij ratten hebben aangetoond dat buprenorfine de lactatie kan remmen. Beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren hebben de uitscheiding van buprenorfine in moedermelk aangetoond (zie rubriek 5.3). Een risico voor pasgeborenen of zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Daarom moet het gebruik van Buprenorfine Glenmark gedurende de periode van borstvoeding worden voorkomen.

Vruchtbaarheid

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

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

Buprenorfine Glenmark heeft grote invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Zelfs wanneer het volgens de aanwijzingen wordt gebruikt, kan Buprenorfine Glenmark de

reacties van de patiënt dermate beïnvloeden dat 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 middelen waaronder alcohol, kalmerende middelen, sedativa en hypnotica. Een individuele aanbeveling dient door de arts te worden gegeven. Een algehele restrictie is niet nodig wanneer 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, mogen geen auto besturen of machines bedienen tot tenminste 24 uur nadat de pleister is verwijderd.

4.8 Bijwerkingen

Ernstige bijwerkingen die mogelijk gerelateerd zijn aan het gebruik van buprenorfine, zijn vergelijkbaar met bijwerkingen die zijn waargenomen met 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/ orgaanklassen MedDRA	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)	Zeer zelden ($< 1/10.000$)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Immuun- systeem- aandoeningen			Over- gevoeligheid	Anafylacti- sche reacties		Anafylactoïde reacties
Voedings- en stofwisselings- Stoornissen		Anorexie		Uitdroging		
Psychische stoornissen		Verwardheid, Depressie, Slapeloosheid, Nervositeit, Angst	Slaap- stoornissen, Rusteloos- heid, Agitatie, Euforische stemming, Affect- labiliteit, Hallucinaties, Agressie, Nachtmerries, Verminderd libido	Psychotische aandoening	Geneesmiddel- afhankelijkheid (zie rubriek 4.4), Stemmings- wisselingen	Depersonali- satie
Zenuwstelsel- aandoeningen	Hoofdpijn, Duizeligheid, Slaperigheid	Trillingen	Sedatie, Dysgeusie, Dysartrie, Hypoesthesie, Geheugen- verlies, Migraine, Syncope,	Evenwichts- stoornis, Spraak- stoornis	Onvrijwillige spier- trekkingen	Stuipen, Slaapapneu- syndroom, Hyperalgesie

			Abnormale coördinatie, Aandachtsstoornis, Paresthesie			
Oog-aandoeningen			Droge ogen, Wazig zicht	Visusstoornissen, Ooglid-oedeem, Miosis		
Evenwichtsorgaan- en oor-aandoeningen			Tinnitus, Draaiierigheid		Oorpijn	
Hartaandoeningen			Hartkloppingen, Tachycardie	Angina pectoris		
Bloedvat-aandoeningen			Hypotensie, Circulatoire collaps, Hypertensie, Blozen	Vasodilatatie, Orthostatische hypotensie		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Dyspneu	Hoest, Piepende ademhaling, Hikken	Ademhalingsdepressie, Ademhalingsstilstand, Verergering van astma, Hyperventilatie, Rinitis		
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Verstopping, Misselijkheid, Braken	Buikpijn, Diarree, Dyspepsie, Droge mond	Flatulentie	Dysfagie, Ileus		Diverticulitis
Lever- en gal-aandoeningen						Galkolieken
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Pruritus Erytheem	Rash, Zweten, Exantheem	Droge huid, Urticaria	Gezichts-oedeem	Puisten, Blaasjes	Contact-dermatitis, Verkleuring van de toedieningsplaats
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Spierzwakte	Myalgie, Spier-spasmen			
Nier- en urineweg-aandoeningen			Urine-incontinentie, Urineretentie, Moeite met beginnen te			

			plassen			
Voortplanting- stelsel- en borst- aandoeningen				Erectie- stoornissen, Seksuele disfunctie		
Algemene aandoeningen en toedienings- plaats- stoornissen	Reacties op de toedienings- plaats ^{1*}	Vermoeidheid, Asthenie, Perifeer oedeem	Uitputting, Pyrexie, Rillingen, Oedeem, Genees- middel- ontwenning- syndroom, Pijn op de borst	Griepachtige ziekte		Neonataal geneesmiddel- ontwenning- syndroom, Geneesmiddel- tolerantie
Onderzoeken			Verhoogd alanineamino- transferase, Gewichts- afname			
Letsels, intoxicaties en verrichtings- complicaties			Accidentele verwonding, Vallen			

¹ Omvat veelvoorkomende tekenen en symptomen van contactdermatitis (irritatieve of allergisch): erytheem, oedeem, pruritus, huiduitslag, blaasjes, pijnlijk/brandend gevoel op de toedieningsplaats.

* In sommige gevallen is een vertraagde allergische reactie (allergische contactdermatitis) opgetreden met duidelijke ontstekingsverschijnselen. Mechanische verwondingen tijdens het verwijderen van de pleister (bijv. scheuren) kunnen ook voorkomen bij patiënten met een kwetsbare huid. Chronische ontsteking kan resulteren in langdurige restverschijnselen, zoals post-inflammatoire hyper- en hypopigmentatie, evenals droge en dikke schilferige huidlaesies, die sterk op littekens kunnen lijken. In dergelijke gevallen dient de behandeling met buprenorfine te worden gestaakt (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Buprenorfine kent een laag risico op lichamelijke afhankelijkheid. Na het staken van buprenorfine, zijn ontwenningverschijnselen onwaarschijnlijk. Dit kan liggen aan de zeer langzame dissociatie van buprenorfine van de opioïd receptoren en de geleidelijke afname van de buprenorfine plasmaconcentraties (normaliter gedurende een periode van 30 uur na het verwijderen van de laatste pleister). Na langdurig gebruik van buprenorfine kunnen ontwenningverschijnselen vergelijkbaar met die bij ontwenning van opioïden, echter niet geheel worden uitgesloten. Deze verschijnselen omvatten agitatie, angst, nervositeit, slapeloosheid, hyperkinesie, tremor en gastrointestinale verschijnselen.

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 zijn ademhalingsdepressie, inclusief apneu, sedatie, sufheid, misselijkheid, braken, cardiovasculaire collaps en uitgesproken miosis.

Behandeling

Verwijder alle pleisters van de huid van de patiënt. Houd de luchtwegen open, ondersteun en bewaak de ademhaling al naar gelang de symptomen en onderhoud een adequate lichaamstemperatuur en vochtbalans. 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 teniet doen, hoewel naloxon minder effectief kan zijn in het teniet doen van de effecten van buprenorfine dan bij andere μ -opioïd 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
ATC-code: N02AE01

Buprenorfine is een μ -opioïde-agonist, die functioneert als een volledige agonist met betrekking tot analgesie en als partiële agonist met betrekking tot de ademhalingsonderdrukkende eigenschappen. Het heeft ook een antagonistische werking op de kappa-opioïd receptor.

Andere farmacologische effecten

In vitro- en dierstudies wijzen op verschillende effecten van natuurlijke opioïden, zoals morfine, op componenten van het immuunsysteem; de klinische betekenis van deze bevindingen is niet bekend. Of buprenorfine, een semisynthetisch opioïde, immunologische effecten heeft die vergelijkbaar zijn met die van morfine, is niet bekend.

Zoals andere opioïden, heeft buprenorfine een potentieel risico op ademhalingsdepressie. Er zijn echter aanwijzingen dat buprenorfine een gedeeltelijke agonist is met betrekking tot zijn ademhalingsonderdrukkende activiteit en er is een plafondeffect gemeld na intraveneuze doses van meer dan 2 microgram/kg. Ademhalingsdepressie lijkt zelden voor te komen bij therapeutische doses van het transdermale preparaat (tot 40 microgram/uur).

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 en rugpijn. Met buprenorfine werden significante afnamen van pijnscores gezien (ongeveer 3 punten op de B11-schaal) en een significante toename van pijncontrole vergeleken met placebo.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er zijn aanwijzingen voor een enterohepatische kringloop.

Studies bij niet-drachtige en drachtige ratten hebben aangetoond dat buprenorfine door de bloeds-hersenbarrière en de placentabarrière gaat. Concentraties in de hersenen (die alleen onveranderd buprenorfine bevatten) na parenterale toediening waren 2 tot 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 galexcretie, aangezien de enterohepatische kringloop nog niet volledig ontwikkeld is.

V 9.0

DE/H/4394/001/IB/013 – Update PI in line with reference product
Juni 2022

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 dalen de concentraties buprenorfine met ongeveer 50% in de eerste 12 uur (bereik 10-24 uur).

Absorptie

Na het aanbrengen van de buprenorfine pleister diffundeert buprenorfine uit de pleister door de huid. In klinisch-farmacologische studies met buprenorfine 10 microgram/uur bedroeg de mediane tijd die het duurde om detecteerbare concentraties (25 picogram/ml) te bereiken ongeveer 17 uur. Analyse van de achtergebleven buprenorfine in pleisters na een 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 toediening.

Toedieningsplaats

Een studie bij gezonde personen heeft aangetoond dat het farmacokinetisch profiel van buprenorfine toegediend via een buprenorfinepleister 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 (midaxillaire 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 herhaaldelijk op dezelfde plaats kregen aangebracht, werd een bijna verdubbelde blootstelling waargenomen bij een 14-daagse rustperiode tussen twee applicaties. Daarom wordt een rotatie van de toedieningsplaatsen aangeraden en dient een nieuwe pleister niet op dezelfde plaats op de huid te worden aangebracht gedurende 3 tot 4 weken.

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

Distributie

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 wordt 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 plasma concentraties te bedragen.

Biotransformatie en eliminatie

Na aan het aanbrengen van de buprenorfinepleister is buprenorfinemetabolisme in de huid verwaarloosbaar. Na transdermale toediening wordt buprenorfine geëlimineerd middels metabolisme in de lever met een 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 post-operatieve 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 Glenmark 20 microgram/uur 7 dagen 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

Bij ratten behandeld met buprenorfine werden geen effecten op de vruchtbaarheid of algehele voortplantingsprestaties gezien. In embryofoetale ontwikkelingstoxiciteitstudies uitgevoerd bij ratten en konijnen met buprenorfine, werd geen embryofoetale toxiciteit gezien. 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 symptomen.

Genotoxiciteit

Een standaard reeks genotoxiciteitstesten wijzen erop dat buprenorfine niet genotoxisch is.

Carcinogeniteit

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

Systemische toxiciteit en dermatologische toxiciteit

In toxiciteitstudies met enkelvoudige en meervoudige toediening in ratten, konijnen, cavia's, honden en minivarkens, veroorzaakte buprenorfine 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

Adhesieve matrix (met buprenorfine)

Povidon K90
Levulinezuur
Oleyloleaat
Poly[acrylzuur-co-butylacrylaat-co-(2-ethylhexyl)acrylaat-co-vinylacetaat] (5:15:75:5)

Adhesieve matrix (zonder buprenorfine)

Poly[(2-ethylhexyl)acrylaat-co-glycidylmethacrylaat-co-(2-hydroxyethyl)acrylaat-co-vinylacetaat] (68:0,15:5:27)

Scheidingsfolie tussen de adhesieve matrices met en zonder buprenorfine

Poly(ethyleentereftalaat)-olie

Deklaag

Polyester

Beschermfolie

Poly(ethyleentereftalaat)-folie, gesiliconiseerd

Blauwe drukinkt

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Buprenorfine Glenmark 5 microgram/uur 7 dagen pleister voor transdermaal gebruik
18 maanden

Buprenorfine Glenmark 10 microgram/uur 7 dagen pleister voor transdermaal gebruik
21 maanden

Buprenorfine Glenmark 20 microgram/uur 7 dagen pleister voor transdermaal gebruik
3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Buprenorfine Glenmark 5 microgram/uur and 10 microgram/uur 7 dagen pleister voor transdermaal gebruik
Bewaren beneden 25°C.

Buprenorfine Glenmark 20 microgram/uur 7 dagen pleister voor transdermaal gebruik
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elk sachet bestaat uit een composietlaag bestaande uit papier/PET/PE/Aluminium/Poly(acrylzuur-co-ethyleen) (=Surlyn). Een sachet bevat een transdermale pleister.

Verpakkingsgroottes

Doosjes met 2, 4, 5, 8 of 12 apart verzegelde transdermale pleisters.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Bij het verwisselen van de pleister dient de gebruikte pleister te worden verwijderd, de plaklaag op elkaar gevouwen te worden en de pleister veilig te worden weggegooid.

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

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell
Duitsland

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

Buprenorfine Glenmark 5 microgram/uur 7 dagen pleister voor transdermaal gebruik - RVG 117215
Buprenorfine Glenmark 10 microgram/uur 7 dagen pleister voor transdermaal gebruik - RVG 117216
Buprenorfine Glenmark 20 microgram/uur 7 dagen pleister voor transdermaal gebruik - RVG 117217

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 september 2016

V 9.0

DE/H/4394/001/IB/013 – Update PI in line with reference product

Juni 2022

Datum van laatste verlenging van de vergunning: 3 mei 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.8, 4.9, 5.1, 5.2 en 5.3: 11 augustus 2022