

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Buprenorfine CF 35 microgram/uur,</i> <i>Buprenorfine CF 52,5microgram/uur,</i> <i>Buprenorfine CF 70 microgram/uur,</i> pleister voor transdermaal gebruik	RVG 117392 RVG 117393 RVG 117394	
Buprenorphine		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-1

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Buprenorfine CF 35 microgram/uur, pleister voor transdermaal gebruik
 Buprenorfine CF 52,5 microgram/uur, pleister voor transdermaal gebruik
 Buprenorfine CF 70 microgram/uur, pleister voor transdermaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Buprenorfine CF 35 microgram/uur:
 Elke pleister voor transdermaal gebruik bevat 20 mg buprenorfine.
 Oppervlakte met werkzame stof: 25 cm².
 Nominale afgiftesnelheid: 35 microgram buprenorfine per uur (gedurende een periode van 96 uur).

Buprenorfine CF 52,5 microgram/uur:
 Elke pleister voor transdermaal gebruik bevat 30 mg buprenorfine.
 Oppervlakte met werkzame stof: 37,5 cm².
 Nominale afgiftesnelheid: 52,5 microgram buprenorfine per uur (gedurende een periode van 96 uur).

Buprenorfine CF 70 microgram/uur:
 Elke pleister voor transdermaal gebruik bevat 40 mg buprenorfine.
 Oppervlakte met werkzame stof: 50 cm².
 Nominale afgiftesnelheid: 70 microgram buprenorfine per uur (gedurende een periode van 96 uur).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Pleister voor transdermaal gebruik.

Buprenorfine CF 35 microgram/uur:
 Rechthoekige, beige kleurige pleister met afgeronde hoeken en in blauw bedrukt met "Buprenorphin" en "35 µg/h".

Buprenorfine CF 52,5 microgram/uur:
 Rechthoekige, beige kleurige pleister met afgeronde hoeken en in blauw bedrukt met "Buprenorphin" en "52.5 µg/h".

Buprenorfine CF 70 microgram/uur:
 Rechthoekige, beige kleurige pleister met afgeronde hoeken en in blauw bedrukt met "Buprenorphin" en "70 µg/h".

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2020	Authorisation	Disk: JW150416	Rev. 5.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Buprenorfine CF 35 microgram/uur, Buprenorfine CF 52,5microgram/uur, Buprenorfine CF 70 microgram/uur, pleister voor transdermaal gebruik	RVG 117392 RVG 117393 RVG 117394	
Buprenorphine		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-2

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Matige tot ernstige pijn bij kanker en ernstige pijn die niet reageert op niet-opioïde analgetica.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Patiënten ouder dan 18 jaar

De dosering 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 CF 35 microgram/uur, Buprenorfine CF 52,5 microgram/uur en Buprenorfine CF 70 microgram/uur.

Keuze van de startdosis

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

Bij het overschakelen van een analgeticum van trede 3 (sterk opioïde) op Buprenorfine CF 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 CF 35 microgram/uur). Klinische ervaring heeft aangetoond dat patiënten die eerder zijn behandeld met hogere dagelijkse doseringen van een sterk opioïde (vergelijkbaar met ongeveer 120 mg orale morfine) de behandeling kunnen starten met de pleister van de daaropvolgende sterkte (zie ook rubriek 5.1).

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 CF moet worden aangepast aan de behoefte van de individuele patiënt en moet regelmatig gecontroleerd worden.

Na aanbrengen van de eerste Buprenorfine CF 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 CF en, in de volgende 12 uur, geschikte zonodig-medicatie.

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2020	Authorisation	Disk: JW150416	Rev. 5.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Buprenorfine CF 35 microgram/uur, Buprenorfine CF 52,5microgram/uur, Buprenorfine CF 70 microgram/uur, pleister voor transdermaal gebruik	RVG 117392 RVG 117393 RVG 117394	
Buprenorphine		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-3

Dosistitratie en onderhoudsdosering

De Buprenorfine CF pleister moet na uiterlijk 96 uur (4 dagen) worden vervangen. Voor het gebruiksgemak kan de pleister tweemaal per week worden vervangen op regelmatige tijdstippen, bijvoorbeeld altijd op maandagochtend en donderdagavond. 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 met dezelfde dosis, hetzij door over te gaan op een pleister van de volgende sterkte. Tegelijkertijd mogen niet meer dan 2 pleisters, ongeacht de pleistersterkte, worden aangebracht.

Voor het gebruik van de volgende sterkte Buprenorfine CF 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 0,2 mg – 0,4 mg buprenorfine in de vorm van sublinguale tabletten gebruiken. Als regelmatige toevoeging van 0,4 – 0,6 mg sublinguaal buprenorfine noodzakelijk blijkt, dient er overgegaan te worden op de volgende pleistersterkte.

Duur van de toediening

Buprenorfine CF 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 CF nodig is, moet zorgvuldig en regelmatig gecontroleerd worden (zodanig door het onderbreken van de behandeling) of, en in welke mate, een verdere behandeling nodig is.

Stopzetten van het gebruik van Buprenorfine CF

Na het verwijderen van Buprenorfine CF 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 CF gevolgd gaat worden door andere opioïden. Over het algemeen mag een volgend opioïde pas 24 uur na het verwijderen van Buprenorfine CF worden toegediend. Voorlopig zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over de startdosis van andere opioïden die toegediend worden na het stopzetten van Buprenorfine CF.

Ouderen

Bij ouderen is geen dosisaanpassing van Buprenorfine CF 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 CF.

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Buprenorfine CF moet aangebracht worden op een niet-geïrriteerde, schone huid en op een niet behaard 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

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2020	Authorisation	Disk: JW150416	Rev. 5.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Buprenorfine CF 35 microgram/uur, Buprenorfine CF 52,5microgram/uur, Buprenorfine CF 70 microgram/uur, pleister voor transdermaal gebruik	RVG 117392 RVG 117393 RVG 117394	
Buprenorphine		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-4

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 CF 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.

Buprenorfine CF moet continu worden gedragen gedurende maximaal 4 dagen. Na het verwijderen van de vorige pleister, moet een nieuwe pleister Buprenorfine CF op een andere plaats van de huid worden aangebracht. Ten minste 1 week moet verlopen alvorens een nieuwe pleister op hetzelfde huidgedeelte wordt aangebracht.

4.3 Contra-indicaties

Buprenorfine CF is gecontra-indiceerd bij:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een 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 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.

Buprenorfine heeft een aanzienlijk kleiner gevaar voor afhankelijkheid dan zuivere opioïd-agonisten. In studies met buprenorfine bij gezonde vrijwilligers en patiënten zijn geen ontwenningsverschijnselen waargenomen. Na langdurig gebruik van buprenorfine kunnen ontwenningsverschijnselen, 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.

Bij patiënten die verslaafd zijn aan opioïden, kan vervanging door buprenorfine ontwenningsverschijnselen voorkómen. Dit heeft geleid tot enig misbruik van buprenorfine en voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven hiervan aan patiënten die van verslavingsproblemen verdacht worden.

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2020	Authorisation	Disk: JW150416	Rev. 5.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Buprenorfine CF 35 microgram/uur, Buprenorfine CF 52,5microgram/uur, Buprenorfine CF 70 microgram/uur, pleister voor transdermaal gebruik	RVG 117392 RVG 117393 RVG 117394	
Buprenorphine		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-5

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.

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. Daarom moet tijdens de behandeling met buprenorfine van patiënten met koorts of met een verhoogde huidtemperatuur door een andere oorzaak rekening gehouden worden met een toegenomen kans op opioïdreacties.

De pleister mag niet worden blootgesteld aan overmatige warmte (bijv. sauna, infrarode bestraling).

Risico's van gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen:

Gelijktijdig gebruik van Buprenorfine CF en sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen kunnen leiden tot sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's moet gelijktijdig gebruik van deze sedatieve geneesmiddelen worden gereserveerd voor patiënten voor wie geen alternatieve behandelingsopties mogelijk is.

Als er een beslissing wordt genomen om Buprenorfine CF samen met kalmerende geneesmiddelen voor te schrijven, moet de laagste effectieve dosis worden gebruikt en moet de behandelingsduur zo kort mogelijk zijn.

De patiënten moeten nauwlettend gevolgd worden voor tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit opzicht wordt sterk aanbevolen om patiënten en hun zorgverleners op de hoogte te brengen van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Serotoninesyndroom

Gelijktijdige toediening van Buprenorfine CF 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 gebruik van Buprenorfine CF 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).

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2020	Authorisation	Disk: JW150416	Rev. 5.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Buprenorfine CF 35 microgram/uur, Buprenorfine CF 52,5microgram/uur, Buprenorfine CF 70 microgram/uur, pleister voor transdermaal gebruik	RVG 117392 RVG 117393 RVG 117394	
Buprenorphine		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-6

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 kunnen niet uitgesloten worden (zie rubriek 4.3).

Als buprenorfine 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.

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

Sedativa zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen

Het gelijktijdige gebruik van opioïden met sedativa, zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen, verhoogt het risico op sedatie, ademdepressie, coma en overlijden als gevolg van een additief CZS-depressief effect. De dosis en de duur van gelijktijdig gebruik moeten beperkt zijn (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van buprenorfine pleisters door 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 neonat veroorzaken, zelfs na een korte behandeling. Langdurige behandeling met buprenorfine gedurende de laatste 3 maanden van de zwangerschap kan tot gevolg hebben dat ontweningsverschijnselen bij de neonat optreden.

Buprenorfine CF is daarom gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Buprenorfine wordt uitgescheiden in de menselijke moedermelk. Studies tonen aan dat buprenorfine de melkproductie remt in de rat. Buprenorfine CF dient niet te worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Een effect van buprenorfine op de vruchtbaarheid in dieren is niet bekend (zie rubriek 5.3).

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

Buprenorfine heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Ook bij gebruik volgens de instructies kan buprenorfine 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 wordt gebruikt in samenhang met andere centraal werkende stoffen waaronder alcohol, kalmerende middelen, sedativa en hypnotica.

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2020	Authorisation	Disk: JW150416	Rev. 5.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Buprenorfine CF 35 microgram/uur, Buprenorfine CF 52,5microgram/uur, Buprenorfine CF 70 microgram/uur, pleister voor transdermaal gebruik	RVG 117392 RVG 117393 RVG 117394	
Buprenorphine		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-7

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, 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 in klinische studies en bij post marketing surveillance.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

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

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zelden: verlies van eetlust

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2020	Authorisation	Disk: JW150416	Rev. 5.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Buprenorfine CF 35 microgram/uur,</i> <i>Buprenorfine CF 52,5microgram/uur,</i> <i>Buprenorfine CF 70 microgram/uur,</i> pleister voor transdermaal gebruik	RVG 117392 RVG 117393 RVG 117394	
Buprenorphine		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-8

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

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

In sommige gevallen kunnen vertraagde allergische reacties optreden met duidelijke ontstekingsverschijnselen. In dergelijke gevallen dient de behandeling met buprenorfine te worden gestopt.

Buprenorfine heeft een gering gevaar voor afhankelijkheid. Na stopzetting van buprenorfine zijn ontweningsverschijnselen onwaarschijnlijk. Dit is het gevolg van de zeer trage dissociatie van buprenorfine van de opiaat-receptoren en de geleidelijke daling van de buprenorfineserumconcentraties (doorgaans over een periode van 30 uur na het verwijderen van de laatste pleister). Echter, na langdurig gebruik van buprenorfine kunnen ontweningsverschijnselen, vergelijkbaar met die bij ontwenning van opiaten, niet geheel worden uitgesloten. Deze symptomen omvatten: agitatie, angst, nervositeit, slapeloosheid, hyperkinesie, tremor en gastrointestinale 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.

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2020	Authorisation	Disk: JW150416	Rev. 5.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Buprenorfine CF 35 microgram/uur, Buprenorfine CF 52,5microgram/uur, Buprenorfine CF 70 microgram/uur, pleister voor transdermaal gebruik	RVG 117392 RVG 117393 RVG 117394	
Buprenorphine		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-9

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: 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 70 microgram/uur 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. De luchtwegen dienen open te worden gehouden (aspiratie). Ademhaling en bloedcirculatie dienen op gang gehouden te worden, afhankelijk van 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.

Buprenorfine is een sterke opioïd met agonistische werking op de μ -opioïdreceptor en antagonistische werking op de κ -opioïdreceptor. Buprenorfine lijkt de algemene karakteristieken van morfine te bezitten, maar heeft zijn eigen specifieke farmacologische en klinische kenmerken.

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)

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2020	Authorisation	Disk: JW150416	Rev. 5.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Buprenorfine CF 35 microgram/uur, Buprenorfine CF 52,5microgram/uur, Buprenorfine CF 70 microgram/uur, pleister voor transdermaal gebruik	RVG 117392 RVG 117393 RVG 117394	
Buprenorphine		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-10

Afkortingen:

p.o = oraal; 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

Algemene eigenschappen van de werkzame stof

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 de werkzame stof 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 bloedhersensbarrière 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.

Kenmerken van buprenorfine pleisters bij gezonde vrijwilligers

Na het aanbrengen van buprenorfine pleisters 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 12-24 uur bereiken de plasmaconcentraties de minimum effectieve concentratie van 100 pg/ml. Uit studies met buprenorfine 35 microgram/uur pleisters bij gezonde vrijwilligers zijn een gemiddelde C_{max} van 200 tot 300 pg/ml en een gemiddelde t_{max} van 60-80 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 worden geëlimineerd met een halfwaardetijd van ongeveer 30 uur (spreiding 22-36 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 studies met herhaalde toediening van buprenorfine bij ratten is een verminderde toename in lichaamsgewicht waargenomen.

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.

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2020	Authorisation	Disk: JW150416	Rev. 5.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Buprenorfine CF 35 microgram/uur, Buprenorfine CF 52,5microgram/uur, Buprenorfine CF 70 microgram/uur, pleister voor transdermaal gebruik	RVG 117392 RVG 117393 RVG 117394	
Buprenorphine		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-11

Studies bij ratten hebben een verstoorde 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*-waarnemingen 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 stoffen van de pleisters voor transdermaal gebruik.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ahesieve matrix (met buprenorfine): povidon K90, levulinezuur, oleyl oleaat, 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 adhesieve matrixen met en zonder buprenorfine: polyethyleentereftalaat folie

Deklaag: polyester.

Beschermingsfolie (aan de bovenkant van de adhesieve matrix met buprenorfine): polyethyleentereftalaat film, gesiliconiseerd.

Blauwe drukinkt.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2020	Authorisation	Disk: JW150416	Rev. 5.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Buprenorfine CF 35 microgram/uur, Buprenorfine CF 52,5microgram/uur, Buprenorfine CF 70 microgram/uur, pleister voor transdermaal gebruik	RVG 117392 RVG 117393 RVG 117394	
Buprenorphine		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-12

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke sachet is gemaakt van samengesteld materiaal bestaande uit papier/PET/PE/aluminium/Surlyn. Eén sachet bevat één pleister.

Verpakkingsgrootten:

Verpakkingen met 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 18, 20 of 24 individueel verpakte pleisters.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Gebruikte transdermale pleisters moeten dubbelgevouwen, met de klevende kant naar binnen, geplaatst in het oorspronkelijke sachet veilig worden weggegooid, of indien mogelijk terug worden gebracht naar de apotheek.

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

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

Centrafarm B.V.
Nieuwe Donk 3
4879 AC Etten-Leur
Nederland

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

RVG 117392 Buprenorfine CF 35 microgram/uur, pleister voor transdermaal gebruik
RVG 117393 Buprenorfine CF 52,5 microgram/uur, pleister voor transdermaal gebruik
RVG 117394 Buprenorfine CF 70 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: 1 maart 2016
Datum van verlenging van de vergunning: 30 november 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.5: 14 augustus 2020.

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2020	Authorisation	Disk: JW150416	Rev. 5.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------