

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Buprenorfine Pleister Viatris 5 microgram/uur 7 dagen, pleister voor transdermaal gebruik
Buprenorfine Pleister Viatris 10 microgram/uur 7 dagen, pleister voor transdermaal gebruik
Buprenorfine Pleister Viatris 20 microgram/uur 7 dagen, pleister voor transdermaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

[Buprenorfine Pleister Viatris 5 microgram/uur:]

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 Pleister Viatris 10 microgram/uur:]

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 Pleister Viatris 20 microgram/uur:]

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 Pleister Viatris 5 microgram/uur:]

Rechthoekige beige kleurige pleister met ronde hoeken, in blauw bedrukt met “Buprenorphin” en “5 µg/h”.

[Buprenorfine Pleister Viatris 10 microgram/uur:]

Rechthoekige beige kleurige pleister met ronde hoeken, in blauw bedrukt met “Buprenorphin” en “10 µg/h”.

[Buprenorfine Pleister Viatris 20 microgram/uur:]

Rechthoekige beige kleurige pleister met ronde hoeken, in blauw bedrukt met “Buprenorphin” en “20 µg/h”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Buprenorfine Pleister Viatris is niet geschikt voor de behandeling van acute pijn.

Buprenorfine Pleister Viatris is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Patiënten van 18 jaar en ouder

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

Titratie

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

Gedurende het titratieproces mag de dosering elk 3 dagen worden bijgesteld (72 uur). Daarna moet de 7-dagen dosering interval worden aangehouden. Hieropvolgende dosisverhogingen kunnen worden getitreerd op basis van de behoefte aan aanvullende pijnverlichting en aan de hand van de analgetische respons van de patiënt op de pleister.

Om de dosis te verhogen, dient de huidige pleister te worden vervangen door een grotere pleister of er dient een combinatie van pleisters te worden aangebracht op verschillende plaatsen om de gewenste dosering te bereiken. Het wordt aangeraden om niet meer dan 2 pleisters tegelijkertijd te dragen, tot een maximale totale dosis van 40 microgram/uur buprenorfine. Na verwijdering van de voorgaande pleister dient gedurende 3 tot 4 weken geen nieuwe pleister te worden aangebracht op dezelfde plaats op de huid (zie rubriek 5.2). Patiënten dienen regelmatig en zorgvuldig te worden gecontroleerd om de optimale dosis en duur van de behandeling vast te kunnen stellen.

Buprenorfine Pleister Viatris dient iedere 7^e dag te worden aangebracht.

In de afwezigheid van adequate pijnbestrijding, dient de mogelijkheid van hyperalgesie, tolerantie en progressie van de onderliggende ziekte overwogen te worden (zie rubriek 4.4). Dosisverlaging of het staken van Buprenorfine Pleister Viatris behandeling of herziening van de behandeling kan geïndiceerd zijn.

Overschakelen naar andere opioïden

Buprenorfine Pleister Viatris kan worden gebruikt als alternatief voor andere opioïden. Er dient gestart te worden met de laagst beschikbare dosering (Buprenorfine Viatris 5 microgram/uur, pleister voor transdermaal gebruik) en men dient, als nodig, door te gaan met het innemen van kortwerkende, aanvullende analgetica (zie rubriek 4.5) gedurende de titratie.

Behandeldoelen en stopzetting

Voordat de behandeling met Buprenorfine Pleister Viatris wordt gestart, moet samen met de patiënt een behandelstrategie worden overeengekomen, met daarin opgenomen de duur van de behandeling en de behandoelen en een plan voor het einde van de behandeling, in overeenstemming met de richtlijnen voor pijnbestrijding. Tijdens de behandeling moet er regelmatig contact zijn tussen de arts en de patiënt om te beoordelen of de behandeling moet worden voortgezet, of stopzetting moet worden overwogen en, indien nodig, of de dosering moet worden aangepast. Wanneer een patiënt geen behandeling met Buprenorfine Pleister Viatris meer nodig heeft, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om ontwenningverschijnselen te voorkomen. Bij gebrek aan adequate pijnbestrijding dient de mogelijkheid van hyperalgesie, tolerantie en progressie van de onderliggende ziekte te worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Duur van de behandeling:

Buprenorfine Pleister Viatris dient in geen geval langer te worden gebruikt dan absoluut noodzakelijk. Wanneer langdurige pijnbestrijding met dit middel nodig is, gezien de aard en ernst van de ziekte, moeten regelmatig en zorgvuldig controles plaatsvinden (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, aldus het analgetisch effect gedurende een bepaalde tijd aanhoudt. Hiermee moet rekening gehouden worden als de behandeling met Buprenorfine Pleister Viatris wordt gevolgd met andere opioïden. Over het algemeen mag een volgend opioïd niet worden toegediend binnen 24 uur na het verwijderen van de pleister. Momenteel is er alleen beperkte informatie beschikbaar over de startdosering van andere opioïden die worden toegediend na het staken van de behandeling met de pleister voor transdermaal gebruik (zie rubriek 4.5).

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing van Buprenorfine Pleister Viatris nodig bij oudere patiënten.

Nierinsufficiëntie

Er is geen speciale dosisaanpassing van Buprenorfine Pleister Viatris nodig voor patiënten met een nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing van Buprenorfine Pleister Viatris nodig bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis. Buprenorfine wordt gemetaboliseerd in de lever. De intensiteit en duur van de werking kunnen aangetast zijn bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Als gevolg daarvan moeten dergelijke patiënten zorgvuldig worden gecontroleerd gedurende de behandeling met Buprenorfine Viatris.

Bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie kan buprenorfine zich ophopen gedurende behandeling met Buprenorfine Viatris. Een alternatieve behandeling dient te worden overwogen en Buprenorfine Viatris dient met voorzichtigheid te worden gebruikt, in het bijzonder, bij deze patiënten.

Patiënten die worden behandeld met CYP3A4-remmers

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

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Buprenorfine Viatris is voor transdermaal gebruik.

De pleister mag niet worden gesplitst of in stukken worden geknipt.
De pleister dient niet worden gebruikt wanneer de verzegeling is verbroken.

Het aanbrengen van de pleister

Om effectieve analgesie van buprenorfine te verzekeren en de kans op huidreacties te minimaliseren (zie rubriek 4.4), moeten de volgende gebruiksaanwijzingen worden gevolgd:

Buprenorfine Pleister Viatris 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 Pleister Viatris 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 te worden afgeschoren.

Als de plaats van toediening moet worden schoongemaakt, dient dit alleen met schoon water te gebeuren. Zeep, alcohol, olieën, lotions of schurende middelen dienen niet te worden gebruikt. De huid moet droog zijn voordat de pleister wordt aangebracht. Buprenorfine Pleister Viatris moet direct na het verwijderen van het verzegeld 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 er zeker van te zijn dat de pleister volledig contact maakt met de huid, vooral rond de hoeken. Als de randen van de pleister beginnen los te laten, kunnen de randen worden vastgeplakt met voor de huid geschikt plakband, om er zeker van te zijn dat de pleister gedurende 7 dagen kan worden gedragen. De pleister dient gedurende 7 dagen continue te worden gedragen. Het nemen van een bad, douchen of zwemmen zouden geen invloed moeten hebben op de pleister. Als een pleister eraf valt, dient een nieuwe te worden aangebracht die gedurende 7 dagen gedragen dient te worden.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- opioïd-afhankelijke patiënten en voor de behandeling van ontwenningsverschijnselen van narcotica.
- omstandigheden waarbij het ademhalingscentrum en de ademhalingsfunctie ernstig onderdrukt zijn, of wanneer deze omstandigheden op zouden kunnen optreden.
- patiënten die behandeld worden met MAO-remmers of deze in de laatste 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 dient met grote voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met:

- ademhalingsdepressie,
- co-administratie met CZS-remmende middelen (zie hieronder en rubriek 4.5)
- serotonerge middelen (zie hieronder en rubriek 4.5)
- psychologische afhankelijkheid [verslaving], profiel van misbruik en een geschiedenis van middelen en/of alcohol misbruik (zie hieronder)
- slaapapneu,
- acute alcoholintoxicatie,
- hoofddoel, intracraniale laesies of verhoogde intracraniale druk
- shock,
- een verminderd bewustzijnsniveau van onbekende oorsprong,
- ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2),
- obstipatie.

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

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

Ademhalingsdepressie

Gelijktijdig gebruik van opiaten zoals Buprenorfine Pleister Viatris 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 Pleister Viatris 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.

Significante ademhalingsdepressie is in verband gebracht met buprenorfine, met name bij intraveneuze toediening. Een aantal overdoseringen met de dood tot gevolg, zijn voorgekomen toen verslaafden buprenorfine intraveneus misbruikten, meestal bij gelijktijdig gebruik met benzodiazepines. Bovendien zijn er overdoseringen die de dood tot gevolg hadden, gerapporteerd die veroorzaakt werden door het gebruik van ethanol en benzodiazepines, in combinatie met buprenorfine. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van Buprenorfine Pleister Viatris aan patiënten waarvan bekend is of vermoed wordt dat ze problemen hebben met drugs- of alcoholmisbruik of ernstige psychische aandoeningen.

De patiënten moeten nauwkeuring gecontroleerd worden 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).

Patiënten met koorts of die worden blootgesteld aan externe warmtebronnen:

Patiënten moeten worden geadviseerd om tijdens het dragen van de pleister, de plaats van toediening niet bloot te stellen aan externe warmtebronnen, zoals warmtekussens, elektrische dekens, warmwaterkruiken, warmtelampen, sauna, warmtebaden, verwarmde waterbedden, enzovoort, 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 de absorptie kan laten toenemen, resulterend in verhoogde plasmaconcentraties van buprenorfine en zo ook een toegenomen risico op opioïdreacties.

Serotoninesyndroom

Gelijktijdige toediening van Buprenorfine Pleister Viatris 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.

Buprenorfine is een μ -opioïde agonist, die functioneert als een volledige agonist met betrekking tot pijnstilling en een partiële agonist met betrekking tot zijn ademhalingsonderdrukkende werking (zie rubriek 5.1).

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

Bij herhaalde toediening van opioïden, zoals Buprenorfine Pleister Viatris, kunnen zich tolerantie, lichamelijke en psychische afhankelijkheid en een stoornis in het gebruik van opioïden (opioïd use disorder - OUD) ontwikkelen. Herhaald gebruik van Buprenorfine Pleister Viatris kan leiden tot een OUD. Een hogere dosis en een langere duur van de behandeling met opioïden kunnen het risico op het ontwikkelen van OUD verhogen. Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van Buprenorfine Pleister Viatris kan leiden tot overdosering en/of de dood. Het risico om OUD te ontwikkelen is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of een familiale voorgeschiedenis (ouders of broers of zussen) van stoornissen in het gebruik van middelen (waaronder stoornissen in het gebruik van alcohol), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere psychische stoornissen (bv. depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen).

Voor de start van de behandeling met Buprenorfine Pleister Viatris en tijdens de behandeling dienen de behandeldoelen en een stopzettingsplan met de patiënt te worden overeengekomen (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 optreden, moeten patiënten worden geadviseerd contact op te nemen met hun arts.

Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen van drugszoekend gedrag (bv. te vroeg aanvragen van een herhaalrecept). Dit omvat een beoordeling van gelijktijdige opioïden en psychoactieve middelen (zoals benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van OUD moet overleg met een verslavingsarts worden overwogen.

Onthoudingssyndroom

Een onthoudingssyndroom kan voorkomen bij het abrupt staken 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. Ontwenningsverschijnselen kunnen zijn: agitatie, angst, nervositeit, slapeloosheid, hyperkinesie, tremor en gastro-intestinale stoornissen. Als een patiënt een behandeling met buprenorfine niet meer nodig heeft, wordt aangeraden om de dosis stapsgewijs te verminderen om ontwenningverschijnselen 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 moment van inname en dosis buprenorfine.

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 Pleister Viatris worden 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 Buprenorfine Pleister Viatris.

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).

Buprenorfine pleisters voor transdermaal gebruik worden 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 convulsiedrempel verlagen bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies.

Ernstige koortsandoeningen kunnen de absorptiesnelheid verhogen van Buprenorfine Pleister Viatris, pleister voor transdermaal gebruik.

Bij de mens is een beperkt euforisch effect waargenomen bij gebruik van buprenorfine. Dit kan leiden tot enige vorm van misbruik van het product. Voorzichtigheid is geboden wanneer het product wordt voorgeschreven aan patiënten waarvan bekend is dat zij geneesmiddelen of alcohol misbruikt hebben of een ernstige psychische aandoening hebben of die hiervan verdacht worden.

Endocrien systeem

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

Buprenorfine Pleister Viatris mag niet worden gebruikt in hogere doses dan aanbevolen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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).

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 een versterkte effectiviteit 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 onderzocht.

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.

Verminderen van de hepatische doorbloeding, geïnduceerd door sommige algemene anesthetica (bijvoorbeeld halothaan) en andere geneesmiddelen, kunnen leiden tot een lagere eliminatiesnelheid van buprenorfine door de lever.

Farmacodynamische interacties

Buprenorfine moet voorzichtig worden gebruikt met:

Gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) kan leiden tot onderdrukte ademhaling, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden.

Anticholinergica of geneesmiddelen met anticholinerge activiteit (bijv. tricyclische antidepressiva, antihistaminica, antipsychotica, spierverslappers, anti-Parkinson geneesmiddelen) kunnen leiden tot verhoogde anticholinerge bijwerkingen.

Andere geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken:

Andere opioïd derivaten (analgetica en anti-hoestmiddelen met bijvoorbeeld morfine, dextropropoxyfeen, codeïne, dextromethorfan of noscapine). Bepaalde antidepressiva, sedatieve H1-receptorantagonisten, alcohol, anxiolytica, antipsychotica, clonidine en verwante stoffen. Deze combinaties versterken het onderdrukkend effect op het centraal zenuwstelsel.

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). 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 is beschreven dat buprenorfine functioneert als een volledige mu-receptor agonist. In klinische studies met buprenorfine werden patiënten die volledige mu-agonist opioïden gebruikten (tot 90 mg orale morfine of orale morfine-equivalenten per dag), overgezet naar buprenorfine. Er werd geen abstinentiesyndroom of opioïde ontweningsverschijnselen gerapporteerd

tijdens de overschakeling van een eerste behandeling met opioïden, naar een behandeling met buprenorfine (zie rubriek 4.4).

4.6 Vuchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of weinig gegevens over het gebruik van buprenorfine bij zwangere vrouwen. Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is onbekend. Buprenorfine passeert de placenta en buprenorfine en de actieve metaboliet norbuprenorfine kan worden gedetecteerd in serum, urine en meconium van pasgeborenen na blootstelling in de baarmoeder.

Tegen het eind van de zwangerschap kunnen hoge doseringen buprenorfine een ademhalingsdepressie bij de neonaat veroorzaken, zelfs na een korte periode van gebruik. Langdurig gebruik van buprenorfine gedurende het laatste trimester van de zwangerschap kan leiden tot het neonataal opioïde ontwenningssyndroom.

Daarom dient buprenorfine niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt 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 bij de mens uitgescheiden in de moedermelk. Studies bij ratten hebben aangetoond dat buprenorfine de lactatie kan remmen. Beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens over dieren hebben excretie van buprenorfine in de moedermelk aangetoond (zie rubriek 5.3). Een risico voor pasgeborenen / zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Buprenorfine Pleister Viatris moet met voorzichtigheid worden gebruikt gedurende de periode van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van buprenorfine op de vruchtbaarheid bij de mens zijn niet beschikbaar. In een studie naar vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling werden geen effecten op de voortplantingsparameters gezien bij mannelijke of vrouwelijke ratten (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 het vermogen om machines te bedienen. Zelfs wanneer het volgens de aanwijzingen wordt gebruikt, kan buprenorfine de reacties van de patiënt dermate beïnvloeden dat verkeersveiligheid en het vermogen om machines te bedienen, verminderd kan zijn. Dit is met name het geval aan het begin van de behandeling en bij de combinatie met andere centraal werkende substanties 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, dienen geen voertuig te besturen of machines te bedienen tot tenminste 24 uur nadat de pleister is verwijderd.

4.8 Bijwerkingen

Ernstige bijwerkingen tijdens klinisch gebruik, die mogelijk gerelateerd zijn aan de behandeling met buprenorfine, zijn vergelijkbaar met bijwerkingen die zijn waargenomen bij andere opioïde analgetica, inclusief ademhalingsdepressie (met name wanneer het gebruikt wordt met andere middelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken) en hypotensie (zie rubriek 4.4).

De volgende bijwerkingen zijn opgetreden:

<u>Systeem-/orgaanklasse (MedDRA)</u>	<u>Zeer vaak</u> ($\geq 1/10$)	<u>Vaak</u> ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)	<u>Soms</u> ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)	<u>Zelden</u> ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)	<u>Zeer zelden</u> ($< 1/10.000$)	<u>Niet bekend</u> (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
<u>Immuunsysteem-aandoeningen</u>			Overgevoeligheid	Anafylactische reactie		Anafylactoïde reactie
<u>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</u>		Anorexie		Dehydratie		
<u>Psychische stoornissen</u>		verwarring, depressie, slapeloosheid, nervositeit, angst	Slaapstoornissen, rusteloosheid, agitatie, Euforische stemming, Emotionele labiliteit, hallucinaties, nachtmerries, verminderd libido	Psychotische stoornissen	Geneesmiddelenafhankelijkheid, stemmingswisselingen	Depersonalisatie
<u>Zenuwstelselaandoeningen</u>	Hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid	Tremor	Sedatie, dysgeusie, dysartrie, hypesthesie, geheugenverlies, migraine, syncope, abnormale coördinatie, aandachtsstoornis, paresthesie	Evenwichtsstoornis, spraakstoornis	Onvrijwillige spiertrekkingen	Convulsies, Slaapapneusyndroom, hyperalgesie
<u>Oogaandoeningen</u>			Droge ogen, wazig zicht	Visusstoornissen, ooglid-oedeem, miosis		
<u>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</u>			Tinnitus, vertigo		oorpijn	
<u>Hartaandoeningen</u>			Palpataties, tachycardie	Angina pectoris		
<u>Bloedvataandoeningen</u>			Hypotensie, circulatoire collaps, hypertensie, blozen	Vasodilatatie, Orthostatische hypotensie		
<u>Ademhalings-</u>		Dyspneu	Hoesten,	Ademhalin		

<u>stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</u>			piepende ademhaling, de hik	gs-depressie, ademhaling s-stilstand, verergering van astma, hyperventilatie, rinitis		
<u>Maagdarmstelsel-aandoeningen</u>	Obstipatie, misselijkheid, braken	Abdominale pijn, diarree, dyspepsie, droge mond	Flatulentie	Dysfagie, ileus		Diverticulitis
<u>Lever- en galaandoeninge</u> <u>n</u>						galkoliek
<u>Huid- en onderhuidaan-</u> <u>doeningen</u>	Pruritus, Erytheem	huid-uitslag, zweten, exantheem	Droge huid, urticarial, contact-dermatitis	Gezichts-oedeem	Puisten, blaasjes	Verkleuring op de plaats van toediening
<u>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-</u> <u>aandoeningen</u>		spierzwakte	Myalgie, spierspasmen			
<u>Nier- en urineweg-</u> <u>aandoeningen</u>			Urine incontinentie, urineretentie, mictie-stoornissen, moeite met beginnen met plassen			
<u>Voortplantings-</u> <u>stelsel- en borstaandoenin-</u> <u>gen</u>				Erectiestoor- r-nissen, seksuele disfunctie		
<u>Algemene</u> <u>aandoeningen</u> <u>en</u> <u>toedieningsplaat</u> <u>s-stoornissen</u>	Toedienings- plaats-reactie ¹ *	vermoeidheid, asthenie, perifeer oedeem	uitputting, pyrexia, rillingen, oedeem, ontwenning- verschijnselen, pijn op de borst	Griepachtig e verschijnsel en		Neonataal geneesmidde lontwenning sverschijnsel en- syndroom, genees- middel- tolerantie
<u>Onderzoeken</u>			verhoogde alanine-amino- transferase, gewichtsverlies			
<u>Letsels en</u> <u>intoxicaties en</u> <u>verrichtingscom-</u> <u>plicaties</u>			Accidentele verwondingen, 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 zijn plaatselijk, vertraagde allergische reacties (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).

Drugsverslaving

Herhaald gebruik van Buprenorfine Pleister Viatris kan leiden tot drugsverslaving, zelfs bij therapeutische doses. Het risico op drugsverslaving kan variëren afhankelijk van de individuele risicofactoren van een patiënt, de dosering en de duur van de behandeling met opioïden (zie rubriek 4.4).

Het gebruik van buprenorfine geeft een laag risico op lichamelijke afhankelijkheid. Na het staken van het gebruik van buprenorfine zijn ontwenningsverschijnselen niet waarschijnlijk. Dit kan liggen aan de zeer langzame dissociatie van buprenorfine van de opioïdreceptoren en de geleidelijke afname van de buprenorfine plasmaconcentraties (normaliter gedurende een periode van 30 uur na het verwijderen van de laatste pleister). Echter, na langdurig gebruik van buprenorfine kunnen ontwenningsverschijnselen optreden, zoals die optreden bij een opioïde-onthouding, niet geheel worden uitgesloten. Deze verschijnselen omvatten agitatie, angst, nervositeit, slapeloosheid, hyperkinesie, tremor en gastro-intestinale 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 worden verwacht. Deze kunnen zijn ademhalingsdepressie, waaronder apneu, sedatie, sufheid, misselijkheid, braken, cardiovasculaire collaps en duidelijk zichtbare miosis.

Behandeling

Verwijder alle pleisters van de huid van de patiënt. Houd de luchtwegen vrij, 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 gestart te worden met de gebruikelijke dosis, maar een hogere dosis kan nodig zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: opioïde analgetica, oripavine derivaten
ATC code: N02 AE01

Buprenorfine is een μ -opioïde-agonist, die functioneert als een volledige agonist met betrekking tot analgesie en als een 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 significantie van deze bevindingen is niet bekend. Of buprenorfine, een semisynthetische opioïde, immunologische effecten heeft die vergelijkbaar zijn met morfine, is niet bekend.

Net als andere opioïde analgetica heeft buprenorfine een potentieel risico op ademhalingsdepressie. Er zijn echter aanwijzingen dat buprenorfine een partiële agonist is met betrekking tot zijn ademhalingsonderdrukkende werking en er is een plafondeffect gemeld na intraveneuze doses van meer dan 2 µg/kg. Ademhalingsdepressie lijkt zelden voor te komen bij therapeutische doses van het transdermale preparaat (tot 40 µg/uur).

Werkzaamheid is aangetoond in zeven pivotale fase III-onderzoeken die tot 12 weken duurden bij patiënten met niet-maligne pijn met verschillende oorzaken, waaronder patiënten met matige en ernstige osteoartritis en rugpijn. Met buprenorfine werden significante afnamen van pijnscores (ongeveer 3 punten op de B11-schaal) en een significante toename van pijncontrole aangetoond, 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% werd 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 in niet-drachtige en drachtige ratten hebben aangetoond dat buprenorfine de bloed-hersenbarrière en de placentabarrière passeert. Concentraties in de hersenen (die alleen onveranderd buprenorfine bevatten) na parenterale toediening waren twee tot driemaal hoger dan na orale toediening. Na intramusculaire of orale toediening blijkt buprenorfine te accumuleren in het foetale gastro-intestinale lumen: waarschijnlijk door gal-excretie, aangezien de enterohepatische kringloop nog niet volledig ontwikkeld is.

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 buprenorfine, diffundeert buprenorfine van 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, laat zien dat 15% van de oorspronkelijke dosis is afgegeven. Een biologische beschikbaarheidsstudie, relatief ten opzichte van intraveneuze toediening, bevestigt dat deze hoeveelheid systemisch wordt opgenomen. Concentraties buprenorfine blijven relatief constant gedurende de 7-daagse applicatie van een pleister.

Toedieningsplaats

Een studie bij gezonde vrijwilligers toonde aan dat het farmacokinetisch profiel van buprenorfine 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, 5^e intercostale ruimte). De absorptie varieert in lichte mate, afhankelijk van de plaats van toediening. De blootstelling is ten hoogste circa 26% hoger wanneer de pleister wordt aangebracht op de bovenrug, ten opzichte van de

zijkant van de borstkas.

Bij een studie met gezonde vrijwilligers die buprenorfine herhaaldelijk op dezelfde plaats kregen toegediend, werd een bijna verdubbelde blootstelling waargenomen bij een 14-daagse rustperiode tussen twee applicaties. Daarom wordt een rotatie van toedieningsplaatsen aangeraden en dient een nieuwe pleister niet op dezelfde plaats op de huid te worden geplaatst gedurende 3 tot 4 weken.

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

Distributie

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

In studies waarbij buprenorfine intraveneus werd toegediend, is een groot verdelingsvolume waargenomen, dit wijst erop dat een uitgebreide verdeling van buprenorfine plaatsvindt. In een studie waarbij buprenorfine intraveneus werd toegediend bij gezonde vrijwilligers, werd een verdelingsvolume van 430 liter gevonden bij steady state, welke het grote verdelingsvolume en lipofiliteit van de actieve stof weerspiegelen.

Na intraveneuze toediening wordt buprenorfine en de metabolieten uitgescheiden in de gal, en binnen enkele minuten gedistribueerd naar de cerebrospinale vloeistof. Concentraties buprenorfine 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 buprenorfine pleister, is metabolisme van buprenorfine in de huid verwaarloosbaar. Na transdermale toediening wordt buprenorfine geëlimineerd middels metabolisme in de lever, met een daarop volgende uitscheiding van oplosbare metabolieten via de gal en de nieren. Metabolisme via de lever door CYP3A4 en UGT1A1/1A3-enzymen leidt tot 2 primaire metabolieten, respectievelijk norbuprenorfine en buprenorfine 3-O-glucuronide. Norbuprenorfine wordt geglucuronideerd voor eliminatie. Buprenorfine wordt ook uitgescheiden in de feces. Bij 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 actieve stoffen

Gebaseerd op de resultaten van 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 bereikt bij het gebruik van Buprenorfine Pleister Viatris 20 microgram/uur. Het effect op metabolisme gekatalyseerd door CYP2C8, CYP2C9 en CYP2C19, is niet onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Systemische toxiciteit en dermale toxiciteit

In toxiciteitstudies met eenmalige en herhaalde toedieningen in ratten, konijnen, cavia's, honden en minivarkens, veroorzaakte buprenorfine weinig tot geen systemische bijwerkingen, terwijl huidirritatie bij alle onderzochte soorten werd waargenomen. De beschikbare toxicologische data geeft geen aanwijzing voor een sensibiliserende potentie van de hulpstoffen van de pleisters voor transdermaal gebruik.

Vruchtbaarheid en ontwikkelingstoxiciteit

Bij ratten behandeld met buprenorfine werden geen effecten op de vruchtbaarheid of algehele voortplantingsprestaties gezien.

In embryo foetale ontwikkelingstoxiciteit studies uitgevoerd bij ratten en konijnen die buprenorfine gebruikten, werd geen embryo foetale toxiciteit gezien. In een pre- en postnatale studie naar ontwikkelingstoxiciteit bij ratten met buprenorfine was er mortaliteit onder de jongen, verminderd lichaamsgewicht van de jongen en gelijktijdig verminderde voedselconsumptie van de moeder en klinische symptomen.

Genotoxiciteit

Een standaard reeks genotoxiciteitstesten hebben aangetoond dat buprenorfine niet-genotoxisch is.

Carcinogeniteit

Bij langetermijnstudies in ratten en muizen waren geen aanwijzingen voor enige carcinogene potentie die relevant is voor de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Adhesieve matrix (met buprenorfine):

Povidon K90,

levulinezuur

oleylelaat

Copolymeer van 2-ethylhexylacrylaat, glycidylmethacrylaat, hydroxyethylacrylaat, vinylacetaat (5:15:75:5)

Adhesieve matrix (zonder buprenorfine):

Copolymeer van 2-ethylhexylacrylaat, glycidylmethacrylaat, hydroxyethylacrylaat, vinylacetaat (68:0,15:5:27)

Scheidingsfolie tussen de adhesieve matrices met en zonder buprenorfine:

poly(ethyleentereftalaat)

Folie aan de achterzijde:

polyester

Beschermingsfolie:

poly(ethyleentereftalaat)

Blauwe inkt

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Buprenorfine Pleister Viatris 5 microgram/uur:
18 maanden

Buprenorfine Pleister Viatris 10 microgram/uur:
21 maanden

Buprenorfine Pleister Viatris 20 microgram/uur:

36 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Buprenorfine Pleister Viatris 5 en 10 microgram/uur:
Bewaren beneden 25°C.

Buprenorfine Pleister Viatris 20 microgram/uur:
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verzegeld sachet, bestaande uit lagen van samengesteld materiaal, bestaande uit papier/PET/PE/aluminium poly(acrylzuur-co-ethyleen). Eén sachet bevat één pleister voor transdermaal gebruik.

Verpakkingsgrootten:

Verpakkingen met 2, 4, 8, of 12 individueel verpakte pleister voor transdermaal gebruik

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

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

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

Viatris Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ierland

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

Buprenorfine Pleister Viatris 5 microgram/uur 7 dagen: RVG 117659
Buprenorfine Pleister Viatris 10 microgram/uur 7 dagen: RVG 117660
Buprenorfine Pleister Viatris 20 microgram/uur 7 dagen: RVG 117661

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 januari 2017
Datum van de laatste verlenging: 27 januari 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.5, 4.8 en 5.1: 19 november 2024