

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Temgesic 0,2 mg tabletten voor sublinguaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Temgesic 0,2 mg tabletten voor sublinguaal gebruik bevatten 0,216 mg buprenorfine hydrochloride per tablet, equivalent aan 0,2 mg buprenorfinebase.

Hulpstoffen: bevat lactose

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten voor sublinguaal gebruik

De tablet is wit, biconvex en heeft de letter L aan een zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Temgesic tabletten voor sublinguaal gebruik zijn geïndiceerd voor de behandeling van postoperatieve pijn bij niet-ambulante patiënten.

4.2. Dosering en wijze van toediening

De tabletten moeten onder de tong oplossen. Het kan 5 tot 10 minuten duren voordat de tabletten opgelost zijn: u mag ze niet inslikken of erop kauwen.

Omdat hun analgetische werking traag begint, zijn Temgesic tabletten voor sublinguaal gebruik ongeschikt voor de behandeling van acute pijn. De behandeling moet daarom gestart worden met de parenterale vorm van buprenorfine. De behandeling kan dan voortgezet worden met de sublinguale vorm. De aanbevolen dosering voor de behandeling van postoperatieve pijn is 0,4 mg buprenorfine om de 6 uur. Als de pijn vermindert in de latere postoperatieve fase, kan de dosis verlaagd worden tot 0,2 mg.

Speciale populaties

Bejaarden

Dosisaanpassingen bij patiënten ouder dan 65 jaar zijn over het algemeen niet nodig voor buprenorfine; met het stijgen van de leeftijd is echter steeds grotere voorzichtigheid geboden bij de toediening van buprenorfine.

Pediatrische patiënten

Bij gebrek aan voldoende gegevens is het gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar niet aanbevolen.

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte tot matig ernstige leverfunctiestoornis worden lagere startdoses en zorgvuldige dosistitratie aanbevolen (zie rubriek 4.4 en 5.2). Buprenorfine is gecontraïndiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

Behandeldoelen en stopzetting

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

Duur van de behandeling

Temgesic mag niet langer worden gebruikt dan noodzakelijk.

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen) of andere centraal werkende analgetica.
- Ernstige ademhalingsinsufficiëntie
- Ernstige leverinsufficiëntie
- Acute alcoholintoxicatie en delirium tremens

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

Opioïden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, waaronder centrale slaapapneu (CSA) en slaapgerelateerde hypoxemie. Opioïdengebruik verhoogt het risico op CSA op een dosisafhankelijke manier. Overweeg bij patiënten die CSA vertonen de totale dosis opioïden te verlagen.

Ademhalingsdepressie

Klinisch ernstige ademhalingsdepressie kan optreden bij patiënten die therapeutische doses buprenorfine krijgen. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Temgesic bij patiënten met een verstoorde ademhalingsfunctie (bv. chronisch obstructief longlijden, astma, cor pulmonale, verminderde ademhalingsreserve, hypoxie, hypercapnie, of bestaande ademhalingsdepressie).

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij toediening van Temgesic aan patiënten die geneesmiddelen gebruiken (of recent hebben gebruikt) die depressie van het CZS of de ademhaling kunnen veroorzaken (zie rubriek 4.5). Patiënten met de hierboven genoemde fysieke en/of farmacologische risicofactoren moeten worden bewaakt en een dosisverlaging kan worden overwogen.

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

Tolerantie, fysieke en psychologische afhankelijkheid en opioïdengebruiksstoornis (OUD) kunnen zich ontwikkelen bij herhaalde toediening van opioïden zoals Temgesic. Herhaaldelijk gebruik van Temgesic kan leiden tot OUD. Een hogere dosis en een langere duur van de behandeling met opioïden kunnen het risico op het ontwikkelen van OUD vergroten.

Buprenorfine is een partiële agonist op de μ (mu)-opiatreceptor en chronische toediening produceert afhankelijkheid van het opioïde type. Uit onderzoek op dieren, en de klinische ervaring, is gebleken dat buprenorfine psychische en fysieke afhankelijkheid kan veroorzaken, maar in minder mate dan een totale agonist (bv. morfine).

Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van Temgesic kan leiden tot een overdosis en/of de dood. Het risico op het ontwikkelen van OUD is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis (ouders of broers en zussen) van middelenmisbruiksstoornissen (inclusief alcoholgebruiksstoornis), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere psychische stoornissen (bijv. ernstige depressie, angst en persoonlijkheidsstoornissen).

Voordat de behandeling met Temgesic wordt gestart en tijdens de behandeling, moeten de behandeldoelen en een beëindigingsplan met de patiënt worden afgesproken (zie rubriek 4.2). Voor en tijdens de behandeling moet de patiënt ook worden geïnformeerd over de risico's en tekenen van OUD. Als deze symptomen zich voordoen, moeten patiënten worden geadviseerd contact op te nemen met hun arts.

Patiënten zullen moeten worden gecontroleerd op tekenen van afhankelijkheid (bijvoorbeeld te vroege verzoeken om herhaalrecepten). Dit omvat de beoordeling van gelijktijdig gebruikte opioïden en psychoactieve geneesmiddelen (zoals benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van OUD moet overleg met een verslavingspecialist worden overwogen.

Plotselinge stopzetting van de behandeling na chronisch gebruik wordt niet aanbevolen omdat dit kan leiden tot een ontwenningssyndroom dat pas na een aantal dagen kan optreden.

Bij vatbare patiënten kan afhankelijkheid ertoe leiden dat de patiënten het geneesmiddel op eigen initiatief gaan innemen, ook al hebben ze geen pijn meer. Patiënten mogen de door hun arts voorgeschreven dosering van Temgesic niet overschrijden, en de patiënten moeten worden aangemoedigd om hun arts te raadplegen als ze ook nog gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken of als ze gelijktijdig of later andere geneesmiddelen voorgeschreven krijgen.

Gebruik bij opiaatafhankelijke patiënten

Temgesic kan ontwenningssymptomen opwekken bij van opiaten afhankelijke patiënten die totale opiaatagonisten krijgen zoals methadon of heroïne.

Voorzichtigheid is ook geboden als Temgesic wordt voorgeschreven als analgeticum aan personen van wie bekend is dat ze geneesmiddelen misbruiken of patiënten met een voorgeschiedenis van opiaatafhankelijkheid. De huidige graad van opiaatafhankelijkheid van patiënten met een voorgeschiedenis van opiaatmisbruik of verkeerd gebruik moet worden geëvalueerd vóór de behandeling met analgetische buprenorfineproducten.

Leverfunctiestoornis

Het effect van een leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van buprenorfine is onderzocht in een postmarketingonderzoek. Aangezien buprenorfine in hoge mate wordt gemetaboliseerd in de lever, bleken de plasmaspiegels na toediening van een enkele dosis verhoogd te zijn bij patiënten met een matig ernstige en ernstige leverfunctiestoornis. Bij patiënten met een lichte tot matig ernstige leverfunctiestoornis worden lagere startdoses en zorgvuldige dosistitratie aanbevolen. Buprenorfine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een matig ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2 en 5.2). Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis is het gebruik van buprenorfine gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

Het wordt aanbevolen vóór aanvang van de behandeling leverfunctietests uit te voeren en de virale hepatitisstatus te beoordelen. Het wordt aanbevolen de leverfunctie regelmatig te controleren. Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van toxiciteit of overdosering veroorzaakt door verhoogde buprenorfinespiegels.

Er is aangetoond dat buprenorfine de druk in de galwegen in dezelfde mate verhoogt als andere opioïde analgetica en daarom moet buprenorfine met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met een verstoorde functie van de galwegen.

Buprenorfine verhoogt de intracholedochale druk . Daarom is voorzichtigheid geboden bij toediening van Temgesic aan patiënten met galwegaandoeningen.

Interactie met andere onderdrukkers van het centraal zenuwstelsel

Patiënten die Temgesic samen met andere onderdrukkers van het centraal zenuwstelsel krijgen, kunnen een versterkte depressie vertonen van het CZS (zie rubriek 4.5). Bij dergelijke combinaties moet de dosis van beide geneesmiddelen aangepast worden. Gelijktijdig gebruik met alcohol kan ook de depressie van het CZS versterken.

Risico bij gelijktijdig gebruik van sederende geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of aanverwante geneesmiddelen:

Gelijktijdig gebruik van buprenorfine en sederende geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of aanverwante geneesmiddelen kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en dood. Vanwege deze risico's moet gelijktijdig voorschrijven van deze sederende geneesmiddelen voorbehouden blijven aan patiënten voor wie er geen alternatieve behandelingsmogelijkheden bestaan. Als er beslist wordt om buprenorfine gelijktijdig voor te schrijven met sederende geneesmiddelen, moet de laagst werkzame dosis gebruikt worden, en de duur van de behandeling moet zo kort mogelijk zijn. De patiënten moeten nauwlettend gevolgd worden voor tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. Met het oog hierop is het dan ook sterk aanbevolen om de patiënten en hun verzorgers te informeren dat ze moeten uitkijken naar deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Serotoninesyndroom

Gelijktijdige toediening van Temgesic 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.

Cardiovasculaire effecten

Temgesic kan de pols en bloeddruk licht verlagen bij sommige patiënten.

Net zoals bij andere opiaten kan Temgesic orthostatische hypotensie veroorzaken bij ambulante patiënten.

Hoofddletsel en verhoogde intracraniale druk

Temgesic kan zelf de druk van de cerebrospinale vloeistof verhogen en voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een hoofddletsel, intracraniale letsels en andere omstandigheden waarbij de cerebrospinale druk verhoogd kan zijn.

Temgesic kan miose veroorzaken en veranderingen in het bewustzijnsniveau die kunnen interfereren met de evaluatie van de patiënt. Bij deze patiënten is voorzichtigheid dan ook geboden bij gebruik van Temgesic.

Acute buikaandoeningen

Buprenorfine kan de diagnose belemmeren of de klinische evolutie verhullen bij patiënten met acute buikaandoeningen, door de pijn als gevolg van deze aandoeningen te maskeren of door buikaandoeningen te induceren.

Patiënten met een diagnose van acute buikaandoeningen mogen behandeld worden met buprenorfine.

Nieraandoeningen

Eliminatie via de nieren speelt een vrij kleine rol (~30%) in de totale klaring van buprenorfine; daarom hoeft de dosis over het algemeen niet te worden aangepast op basis van de nierfunctie. Metabolieten van buprenorfine stapelen zich op bij patiënten met nierfalen. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van Temgesic aan patiënten met ernstig nierfalen (GFR <30 ml/min) en terminale nieraandoeningen (GFR < 15 ml/min of wanneer dialyse nodig is).

Andere waarschuwingen voor de opiaatklasse

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van Temgesic aan patiënten in de volgende situaties:

- bejaard of verzwakt
- myxoedeem of hypothyreoïdie
- bijnierschorsinsufficiëntie (bv. ziekte van Addison)
- depressie van het CZS of coma

- toxische psychosen
- prostaathypertrofie of urethrastrictuur
- kyfosciose.

Vanwege de beperkte ervaring met langdurige toediening van Temgesic, kan het preparaat niet worden aanbevolen voor gebruik bij langdurige pijn. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die behandeld worden met MAO-remmers tot er meer informatie beschikbaar is.

Temgesic moet worden toegediend om pijn te verlichten en niet om pijn te voorkomen.

Hulpstoffen

Temgesic bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Temgesic bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Sederende geneesmiddelen zoals benzodiazepines: of aanverwante geneesmiddelen:

Het gelijktijdig gebruik van opiaten met sederende geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of aanverwante geneesmiddelen verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en dood vanwege het additieve onderdrukkende effect op het CZS. De dosis en duur van het gelijktijdige gebruik moeten beperkt blijven (zie rubriek 4.4).

Patiënten mogen benzodiazepinen alleen gelijktijdig met dit product gebruiken zoals voorgeschreven (zie rubriek 4.4).

Alcohol:

Temgesic mag niet samen met alcoholische dranken of alcoholhoudende geneesmiddelen gebruikt worden. Alcohol versterkt het sederende effect van buprenorfine (zie ook rubriek 4.4 en 4.7).

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

Andere onderdrukkers van het centraal zenuwstelsel

Deze combinaties versterken de depressie van het centraal zenuwstelsel bij inname met Temgesic. De verminderde alertheid kan een gevaar betekenen voor de rijvaardigheid en het gebruik van machines.

Voorbeelden van onderdrukkers van het centraal zenuwstelsel zijn: andere opiaatanalgetica of antitussiva, bepaalde antidepressiva, sedatieve H₁-receptorantagonisten, barbituraten, anxiolytica, neuroleptica, clonidine en andere middelen die het CZS onderdrukken. Het gelijktijdige gebruik van

Temgesic met gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) kan resulteren in ademhalingsdepressie, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden (zie rubriek 4.4).

Monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers)

Op basis van de ervaring met morfine kan gelijktijdig gebruik van MAOI's met Temgesic de effecten van opiaten versterken.

CYP3A4-remmers

Aangezien het metabolisme van buprenorfine wordt gemedieerd door het isozym CYP3A4, kan gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die de activiteit van CYP3A4 remmen, de klaring van buprenorfine verminderen. Uit onderzoek naar de interactie tussen buprenorfine en ketoconazol bleek een verdubbeling van de plasmaconcentraties van buprenorfine en norbuprenorfine. Patiënten die buprenorfine krijgen samen met remmers van CYP3A4 zoals macroliden (bijv. erytromycine), azoolantimycotica (bv. itraconazol, ketoconazol), of proteaseremmers (bijv. ritonavir, indinavir en saquinavir), TAO of gestoden, moeten dan ook nauwlettend worden gecontroleerd. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van Temgesic aan patiënten die deze geneesmiddelen krijgen en zo nodig moet worden overwogen om de doses aan te passen.

CYP3A4-inductoren

Inductoren van cytochroom P450, zoals fenobarbital, rifampicine, carbamazepine en fenytoïne, induceren het metabolisme en kunnen de klaring van buprenorfine doen toenemen. Rifampicine, een krachtige CYP3A4-inductor, leverde een statistisch significante daling op (70 %) in de plasmaconcentratie van buprenorfine. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van Temgesic aan patiënten die deze geneesmiddelen krijgen en zo nodig moet worden overwogen om de doses aan te passen.

Naltrexon

Naltrexon is een opiaatantagonist die de farmacologische effecten van buprenorfine kan blokkeren. Het kan zijn dat patiënten behandeld met naltrexon niet de gewenste analgetische effecten van buprenorfine bereiken. Patiënten die een lichamelijke afhankelijkheid hebben ontwikkeld voor buprenorfine kunnen plotselinge hevig intredende ontwenningssymptomen ondervinden.

Andere opioïde analgetica

De analgetische effecten van totale opiaatagonisten kunnen competitief verzwakt worden door de partiële agonist buprenorfine.

Bij patiënten die een fysieke afhankelijkheid hebben ontwikkeld voor totale opiaatagonisten, kan toediening van de partiële agonist buprenorfine ontwenningssymptomen opwekken (zie ook: "Gebruik bij opiaatafhankelijke patiënten" onder rubriek 4.4.).

Andere

Het is bekend dat halootaan de leverklaring van buprenorfine vermindert. Omdat eliminatie via de lever een zeer grote rol speelt (~70%) in de totale klaring moet de startdosering van buprenorfine verlaagd en zorgvuldig getitreerd worden.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De beperkte beschikbare gegevens over het gebruik van buprenorfine tijdens de zwangerschap bij mensen hebben niet gewezen op een hoger risico op congenitale misvormingen. Gegevens uit experimenteel onderzoek bij dieren hebben wel gewezen op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Lage doses Temgesic mogen alleen worden gebruikt gedurende korte perioden tijdens de zwangerschap als de mogelijke voordelen opwegen tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Aan het einde van de zwangerschap kunnen hoge doses ademhalingsdepressie induceren bij pasgeborenen, zelfs na een korte behandelingsperiode.

Tijdens de laatste drie maanden van de zwangerschap kan chronisch gebruik van buprenorfine een ontwenningssyndroom veroorzaken bij pasgeborenen.

Na toediening in de late zwangerschap van een incidentele hoge dosis of bij chronische toediening van buprenorfine, moet bewaking van de pasgeborene worden overwogen met het oog op het theoretische risico op ademhalingsdepressie of ontwenningssyndroom bij de pasgeborene.

Borstvoeding

Er worden vrij lage concentraties van buprenorfine en zijn metabolieten uitgescheiden in de moedermelk. Deze kunnen een onderdrukkend effect hebben op de ademhaling en kunnen de gewichtstoename verminderen van de zuigeling die borstvoeding krijgt. Er moet een beslissing getroffen worden over stopzetting van de borstvoeding of van de behandeling met Temgesic (of om er niet mee te beginnen), na afweging van de voordelen van borstvoeding voor het kind en van de behandeling voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

Er werden geen bijwerkingen op de vruchtbaarheid gedetecteerd in experimenteel onderzoek op dieren.

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

Lage doses buprenorfine kunnen sufheid veroorzaken, vooral bij inname samen met alcohol of onderdrukkers van het centraal zenuwstelsel. Voorzichtigheid is geboden bij het besturen van voertuigen en het gebruik van machines (zie rubriek 4.5).

4.8. Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Zeer vaak gemelde bijwerkingen waren sedatie, vertigo en misselijkheid.

Tabel met lijst van bijwerkingen

De frequentie van de hieronder genoemde mogelijke bijwerkingen wordt gedefinieerd naar de volgende conventie:

zeer vaak (1/10), vaak (1/100 tot < 1/10), soms (1/1.000 tot < 1/100), zelden ($\geq 1/10.000$ tot < 1/1.000), onbekend (voorvallen die niet gemeld werden in de onderzoeken voor registratie kunnen niet geschat worden uit de spontane meldingen na het in de handel brengen).

Tabel 1. Bijwerkingen gemeld tijdens klinische studies en/of tijdens post-marketing ervaring

<i>Systeem/orgaanklassen</i>	<i>Zeer vaak</i>	<i>Vaak</i>	<i>Soms</i>	<i>Zelden</i>	<i>Niet bekend</i>
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>					Anafylactische shock* Overgevoeligheid [†]
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>				Verminderde eetlust	
<i>Psychische stoornissen</i>			Verwarde toestand Euforische stemming Zenuwachtigheid Depressie Psychotische stoornis Hallucinatie Depersonalisatie	Dysforie Agitatie	Drugsafhankelijkheid*
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Sedatie	Hoofdpijn Duizeligheid	Dysartrie Paresthesie Coma Tremor	Convulsies Coördinatie afwijkend	Slaperigheid*
<i>Oogaandoeningen</i>		Miose	Wazig zien Diplopie Afgenomen gezichtsvermogen Conjunctivitis		
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	Vertigo		Tinnitus		
<i>Hartaandoeningen</i>			Tachycardie Bradycardie Cyanose Atrioventriculair blok tweedegraads		
<i>Bloedvataandoeningen</i>		Hypotensie	Hypertensie		Orthostatische hypotensie*
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>		Hypoventilatie	Dyspneu Apneu		Bronchospasme* Ademhalingsdepressie*
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Misselijkheid	Braken	Droge mond Obstipatie Dyspepsie	Diarree	Flatulentie [‡] Tandcariës
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>		Hyperhydrose	Pruritus Rash	Urticaria	Angio-oedeem*
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>			Urineretentie		

<i>Lever- en galwegaandoeningen</i>					Hepatitis*
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>			Asthenie Vermoeidheid Malaise		

* Bijwerkingen uit post-marketing ervaring

† De vaakst voorkomende tekenen en symptomen van overgevoeligheid omvatten uitslag, netelroos, en jeuk.

‡ De term flatulentie omvat ook buikkrampen, koliek, ongemak, pijn en dyspepsie.

Drugsverslaving

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

Bij patiënten met een sterke drugverslaving kan de toediening van buprenorfine in het begin ontwenningssymptomen veroorzaken die vergelijkbaar zijn met die van naloxon.

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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via: Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl

4.9. Overdosering

Wegens de partiële opioïde agonist/antagonistische eigenschappen lijkt buprenorfine een brede veiligheidsmarge te hebben.

Hoewel de antagonistische activiteit van buprenorfine optreedt bij iets hogere doses dan het aanbevolen therapeutische bereik, kunnen doses in sommige omstandigheden in het aanbevolen therapeutische bereik klinisch significante ademhalingsdepressie veroorzaken (Zie rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

Symptomen:

Tekenen van acute overdosering omvatten miose, sedatie, hypotensie, ademhalingsdepressie en dood.

Misselijkheid en braken kunnen worden waargenomen.

Het voornaamste symptoom dat interventie vereist is ademhalingsdepressie, die kan leiden tot ademhalingsstilstand en dood.

Behandeling:

Algemeen ondersteunende maatregelen moeten worden gestart, waaronder nauwlettend toezicht op de ademhaling en hartstatus van de patiënt. De ademhalingsdepressie moet symptomatisch worden

behandeld en er moeten standaard intensievezorgmaatregelen worden geïmplementeerd. Een open luchtweg en ademhaling moeten worden ondersteund of gewaarborgd worden door kunstmatige beademing. De patiënt moet worden overgebracht naar een omgeving waar alle voorzieningen voor reanimatie voorhanden zijn.

Als de patiënt braakt, moet aspiratie van het braaksel worden voorkomen.

Gebruik van een opiaatantagonist (bv. naloxon) wordt aanbevolen, ondanks het matige effect dat dit kan hebben voor de omkering van de ademhalings symptomen van buprenorfine vergeleken met de effecten op een volledige opiaatantagonist. Het kan zijn dat naloxon niet doeltreffend is voor de omkering van de ademhalingsdepressie; daarom moet de primaire behandeling van overdosering gericht worden op een adequate ademhaling, indien nodig met kunstmatige beademing.

Er moet rekening gehouden worden met de lange werkingsduur van buprenorfine bij het bepalen van de nodige behandelingsduur. Naloxon wordt sneller geklaard dan buprenorfine, waardoor de symptomen van een eerder onder controle gekregen buprenorfineoverdosering opnieuw kunnen optreden. Een continue infuus kan dus noodzakelijk zijn. Als infusie niet mogelijk is, kan herhaalde toediening van met naloxon nodig zijn. De beginndosis van naloxon mag tot 2 mg bedragen en om de 2-3 minuten worden herhaald tot een bevredigende respons optreedt. De patiënten die een hogere totale beginndosis krijgen dan 4 mg moeten onder nauwlettend toezicht worden gehouden.

Als de tabletten worden ingeslikt, wordt de geabsorbeerde werkzame stof snel in de darmen en door de lever gemetaboliseerd, waardoor de beschikbaarheid van het actieve analgeticum aanzienlijk lager is. Toediening van actieve kool kan overwogen worden, op voorwaarde dat de patiënt nog steeds volop bij bewustzijn is en de peristaltiek goed is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Buprenorfine, ATC-code: N02AE01

Buprenorfine is een langwerkend narcotisch analgeticum met zowel agonistische als antagonistische eigenschappen. Buprenorfine heeft een sterker effect dan morfine en bij therapeutisch equivalente doseringen wordt een overeenkomstige kwaliteit van analgesie bewerkstelligd, maar met een langere werkingsduur. Het analgetische effect begint gewoonlijk 30-60 minuten na oromucosale toediening en het effect houdt over het algemeen ten minste 6 uur aan.

Onderzoek bij mensen en dieren toont aan dat chronische toediening van buprenorfine minder ontwennings symptomen oplevert bij het stopzetten van de behandeling dan het geval is voor narcotische analgetica bekend als zuivere agonisten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Buprenorfine wordt alleen in werkzame concentraties aangetroffen in het serum na buccomucosale (en niet na gastro-intestinale) absorptie. Zoals wanneer het oraal wordt ingenomen, ondergaat Buprenorfine

een verregaand first-passmetabolisme in de lever. Het geneesmiddel is daarom ongeschikt voor oraal gebruik. De absorptie verloopt traag en de relatieve beschikbaarheid ligt tussen 50% en 70%. Na een dosis van 0,4 mg Temgesic is de C_{max} is 0,5 – 0,8 ng/ml. De T_{max} is ongeveer 2,5 uur (spreiding 1 – 3 uur).

Metabolisme en eliminatie

Buprenorfine wordt oxidatief gemetaboliseerd door 14-N-dealkylatie tot N-desalkyl-buprenorfine (ook bekend als norbuprenorfine) via cytochroom P450 CYP3A4 en door glucuroconjugatie van de molecule en de gedealkyleerde metaboliet. Norbuprenorfine is een μ (mu) agonist met een zwakke intrinsieke activiteit.

De eliminatie van buprenorfine verloopt bi- of tri-exponentieel, en buprenorfine heeft een lange terminale halfwaardetijd in het plasma (gemiddelde spreiding 32-35 uur).

Buprenorfine wordt voornamelijk geëlimineerd via de feces door uitscheiding met de gal van de glucurogeconjugeerde metabolieten (70 %). De rest wordt geëlimineerd via de urine.

Speciale populaties

Oudere patiënten:

Dosisaanpassingen bij patiënten ouder dan 65 jaar zijn over het algemeen niet nodig voor buprenorfine; met het stijgen van de leeftijd is echter steeds grotere voorzichtigheid geboden bij de toediening van buprenorfine.

Nierinsufficiëntie:

De eliminatie via de nieren speelt een vrij kleine rol (~30%) in de totale klaring van buprenorfine. Er is geen dosisaanpassing vereist op basis van de nierfunctie, maar voorzichtigheid is geboden bij toediening aan patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en met een terminale nieraandoening (GFR <15 ml/min) of bij wie dialyse noodzakelijk is (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Leverinsufficiëntie

Het effect van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van buprenorfine is geëvalueerd in een onderzoek na het in de handel brengen.

Tabel 2 vat de resultaten samen van een klinisch onderzoek waarin de blootstelling na eenmalige toediening van de dosis buprenorfine/naloxon 2,0/0,5 mg tabletten voor sublinguaal gebruik werd bepaald bij gezonde proefpersonen, en bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Tabel 2. Effect van leverinsufficiëntie op de farmacokinetische parameters van buprenorfine na toediening van een tablet voor sublinguaal gebruik met buprenorfine/naloxon 2,0/0,5 mg (verandering ten opzichte van gezonde patiënten)

PK-parameter	Lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse A) (n=9)	Matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse B) (n=8)	Ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C) (n=8)
Buprenorfine			
C_{max}	toename met een factor 1,2	toename met een factor 1,1	toename met een factor 1,7
$AUC_{laatste}$	Vergelijkbaar met controlegroep	toename met een factor 1,6	toename met een factor 2,8

Over het algemeen nam de blootstelling in het plasma van buprenorfine toe met ongeveer een factor 3 bij patiënten met een ernstig verstoorde leverfunctie.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Op basis van conventioneel preklinisch onderzoek van farmacodynamische gegevens, toxiciteit van herhaalde toediening, mutageniciteit en carcinogeniciteit, zijn er geen bijzondere risico's te verwachten voor de menselijke gezondheid.

Na toediening van buprenorfine aan zwangere ratten werden foetale groeiachterstand, toegenomen postimplantationeel verlies en verminderde postnatale overleving waargenomen. Op langere termijn werden gedragseffecten waargenomen bij de nakomelingen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose, mannitol, maïszetmeel, povidon, citroenzuur, magnesiumstearaat en natriumcitraat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

PVC/PVDC blisterverpakkingen: 1 jaar.

Nylon/aluminium/uPVC blisterverpakkingen: 3 jaar.

HDPE tablettenhouder: 3 jaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

PVC/PVDC blisterverpakkingen: Bewaren beneden 25°C.

Nylon/aluminium/uPVC blisterverpakkingen: Bewaren beneden 30°C.

HDPE tablettenhouder: Bewaren beneden 30°C.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Pack van 50 tabletten met 0,2 mg buprenorfine in blisterverpakkingen: 5 strips van 10 tabletten.

Pack van 50 tabletten met 0,2 mg buprenorfine in een HDPE tablettenhouder met droogmiddel.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Niet van toepassing.

7. Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

EUMEDICA Pharmaceuticals GmbH
Basler Straße 126
79540 Lörrach
Duitsland

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

Temgesic 0,2 mg tabletten voor sublinguaal gebruik zijn opgenomen in het register onder RVG 11872.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING /VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 april 1989.

Datum van hernieuwing van de vergunning: 24 april 2014.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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