1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

35 microgram/uur:
Elke pleister voor transdermaal gebruik bevat 20 mg buprenorfine.
Oppervlakte dat het actieve bestanddeel bevat: 25 cm^2.
Nominale afgiftesnelheid: 35 microgram buprenorfine per uur (gedurende een periode van 96 uur).

52,5 microgram/uur:
Elke pleister voor transdermaal gebruik bevat 30 mg buprenorfine.
Oppervlakte dat het actieve bestanddeel bevat: 37,5 cm^2.
Nominale afgiftesnelheid: 52,5 microgram buprenorfine per uur (gedurende een periode van 96 uur).

70 microgram/uur:
Elke pleister voor transdermaal gebruik bevat 40 mg buprenorfine.
Oppervlakte dat het actieve bestanddeel bevat: 50 cm^2.
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.

35 microgram/uur:
Rechthoekige, beige gekleurde pleister met afgeronde hoeken en met een blauwe opdruk “Buprenorphin” en “35 µg/h”.
52,5 microgram/uur:
Rechthoekige, beige gekleurde pleister met afgeronde hoeken en met een blauwe opdruk “Buprenorphin” en “52,5 µg/h”.
70 microgram/uur:
Rechthoekige, beige gekleurde pleister met afgeronde hoeken en met een blauwe opdruk “Buprenorphin” en “70 µg/h”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Matige tot ernstige pijn veroorzaakt door kanker en ernstige pijn die niet reageert op een behandeling van niet-opioïde analgetica.

Buprenorfine Sandoz, pleister voor transdermaal gebruik 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 toegediend. Pleisters van drie verschillende sterkten zijn beschikbaar om de behandeling aan te passen: Buprenorfine Sandoz 35 microgram/uur, pleister voor transdermaal gebruik, Buprenorfine Sandoz 52,5 microgram/uur, pleister voor transdermaal gebruik en Buprenorfine Sandoz 70 microgram/uur, pleister voor transdermaal gebruik.

Keuze van de startdosis:
Patiënten die niet eerder met analgetica zijn behandeld, moeten beginnen met de laagst gedoseerde pleister (Buprenorfine Sandoz 35 microgram/uur). Patiënten die voorbehandeld werden met een WHO stap-I analgeticum (niet-opioïde analgeticum) of een stap-II analgeticum (zwak opioïde), moeten ook beginnen met de laagste dosering Buprenorfine Sandoz 35 microgram/uur. Volgens de aanbevelingen van de WHO kan de toediening van een niet-opioïd analgeticum worden voortgezet, afhankelijk van de algemene medische conditie van de patiënt.

Bij het overschakelen van een sterk opioïde (stap-III analgeticum volgens de WHO-ladder) op Buprenorfine Sandoz 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 is het aanbevolen te starten met de pleister met de laagste sterkte (Buprenorfine Sandoz 35 microgram/uur) en de dosis individueel te titreren. Klinische ervaring heeft aangetoond dat patiënten die eerder behandeld werden met hogere dagelijkse doses van een sterk opioïde (overeenkomstig met ongeveer 120 mg orale morfine) de behandeling kunnen starten met een pleister voor transdermaal gebruik met een iets grotere sterkte (zie ook rubriek 5.1).

Om een individuele dosis te kunnen bepalen gedurende een geschikte periode moeten er voldoende aanvullende analgetica met snelle afgifte beschikbaar worden gesteld tijdens de dosistitratie.

De noodzakelijke sterkte van Buprenorfine Sandoz pleister moet worden aangepast aan de behoefte van de individuele patiënt en moet regelmatig gecontroleerd worden.

Na de toediening van de eerste Buprenorfine Sandoz pleister stijgen de serumconcentraties van buprenorfine geleidelijk, zowel bij patiënten die voorheen met analgetica werden behandeld als bij diegene bij wie dat niet het geval was. Een snelle intreding van het effect is dan ook onwaarschijnlijk. Een eerste evaluatie van het analgetisch effect kan pas na 24 uur worden uitgevoerd.

De voorafgaande analgetische medicatie (met uitzondering van transdermale opioïden) dient in dezelfde dosis te worden voortgezet gedurende de eerste 12 uur na overschakeling op Buprenorfine Sandoz pleister en geschikte noodmedicatie dient de daarop volgende 12 uur beschikbaar te zijn naar behoefte van de individuele patiënt.

Dosistitratie en onderhoudsbehandeling
De Buprenorfine Sandoz 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 dosering 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. Er mogen niet meer dan 2 pleisters, ongeacht de pleistersterkte, tegelijkertijd worden aangebracht.

Voor het gebruik van de volgende sterkte Buprenorfine Sandoz pleister, moet rekening worden gehouden met de hoeveelheid van alle opioïden die eventueel naast de eerder gebruikte pleister is toegediend, d.w.z. met de totale hoeveelheid opioïden die nodig was. De dosering moet daaraan aangepast worden. Patiënten bij wie aanvullende pijnstilling vereist is tijdens de onderhoudsbehandeling (b.v. voor doorbraakpijn), mogen naast de pleister bijvoorbeeld elke 24 uur 0,2 mg - 0,4 mg buprenorfine 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 Sandoz pleister 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 Sandoz pleister nodig is, moet regelmatig en zorgvuldig gecontroleerd worden (zo nodig door het onderbreken van de behandeling) of, en in welke mate, een verdere behandeling nodig is.

Stopzetten van het gebruik van de Buprenorfine Sandoz pleister
Na het verwijderen van de Buprenorfine Sandoz pleister 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 Sandoz pleisters gevolgd gaat worden door andere opioïden. Over het algemeen mag een volgend opioïd pas 24 uur na het verwijderen van de laatste Buprenorfine Sandoz pleister worden toegediend.
Op dit moment is slechts beperkte informatie beschikbaar over de startdosering van andere opioïden na het stoppen met Buprenorfine Sandoz pleisters.

Speciale populaties
Ouderen
Er is geen aanpassing van de dosering Buprenorfine Sandoz pleister nodig bij ouderen.

Nierfunctiestoornissen
Aangezien de farmacokinetiek van buprenorfine niet veranderd is in het geval van nierfalen, is gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie, inclusief dialysepatiënten, mogelijk.

Leverfunctiestoornissen
Buprenorfine wordt door de lever gemetaboliseerd. De intensiteit en de duur van de werking kan beïnvloed zijn bij patiënten met leverinsufficiëntie. Als gevolg daarvan moeten patiënten met leverinsufficiëntie zorgvuldig gecontroleerd worden gedurende de behandeling met Buprenorfine Sandoz pleisters.

Pediatrische patiënten
Aangezien Buprenorfine Sandoz pleister niet is onderzocht bij patiënten jonger dan 18 jaar, wordt gebruik van dit geneesmiddel bij patiënten jonger dan 18 jaar niet aangeraden.

Wijze van toediening
Transdermaal gebruik

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

Duur van de behandeling
Buprenorfine Sandoz mag niet langer worden gebruikt dan noodzakelijk.

Het aanbrengen van de pleister
Buprenorfine Sandoz pleister moet aangebracht worden op een niet-geïrriteerde, schone huid, 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 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 Sandoz pleister 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.

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Opioïd-afhankelijke patiënten en bij de behandeling van de 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 alcoholonthoudingsdelier.
- 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 buprenofine 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.

Risico’s van gelijktijdig gebruik van sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of aanverwante geneesmiddelen:

Gelijktijdig gebruik van Buprenorfine Sandoz pleister en sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of aanverwante stoffen kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico’s dient gelijktijdig voorschrijven met deze sedatieve geneesmiddelen voorbehouden te worden aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Als er een besluit wordt genomen om Buprenorfine Sandoz pleister gelijktijdig met sedatieve geneesmiddelen voor te schrijven, dient de laagste werkzame dosis van buprenorfine te worden gebruikt en dient de gelijktijdige behandeling zo kort mogelijk te zijn.

De patiënten dienen nauwlettend gecontroleerd te worden op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit opzicht wordt het sterk aanbevolen patiënten en hun verzorgers te informeren om zich bewust te zijn van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

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

Serotoninesyndroom
Gelijktijdige toediening van buprenorfine en andere serotonerge middelen, zoals MAO-remmers, selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine-norepinefrineheropnameremmers (SNRI's) of tricyclische antidepressiva, kan resulteren in het serotoninesyndroom, een mogelijk levensbedreigende aandoening (zie paragraaf 4.5).
Als gelijktijdige behandeling met andere serotonerge middelen klinisch gerechtvaardigd is, wordt aangeraden de patiënt zorgvuldig te observeren, vooral tijdens het begin van de behandeling en bij dosisverhogingen.
Symptomen van het serotoninesyndroom kunnen veranderingen in de mentale toestand, autonome instabiliteit, neuromusculaire afwijkingen en / of gastro-intestinale symptomen zijn.

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

Tolerantie en stoornis in het gebruik van opioïden (misbruik en afhankelijkheid)
Tolerantie, fysieke en psychologische afhankelijkheid en opioïdengebruiksstoornis (OUD) kunnen zich ontwikkelen bij herhaalde toediening van opioïden zoals Buprenorfine Sandoz. Herhaaldelijk gebruik van Buprenorfine Sandoz kan leiden tot OUD. Een hogere dosis en een langere duur van de behandeling met opioïden kunnen het risico op het ontwikkelen van OUD vergroten. Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van Buprenorfine Sandoz kan leiden tot een overdosis en/of de dood. Het risico op het ontwikkelen van OUD is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis (ouders of broers en zussen) van middelenmisbruiksstoornissen (inclusief alcoholgebruiksstoornis), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere psychische stoornissen (bijv. ernstige depressie, angst en persoonlijkheidsstoornissen).

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

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

Buprenorfine heeft een aanzienlijk kleiner gevaar voor afhankelijkheid dan zuivere opioïd-agonisten. In studies met buprenorfine bij gezonde vrijwilligers en patiënten werden geen ontwenningsverschijnselen waargenomen. Na langdurig gebruik van buprenorfine kunnen ontwenningsverschijnselen, vergelijkbaar met de symptomen na onttrekking van opioïden, 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 opioïden misbruiken kan substitutie met buprenorfine het ontstaan van ontwenningsverschijnselen voorkomen. Dit heeft geresulteerd in enig misbruik van buprenorfine en voorzichtigheid is dan ook geboden wanneer het wordt voorgeschreven aan patiënten (waarvan vermoed wordt dat) die problemen hebben met drugsgebruik.

Buprenorfine wordt gemetaboliseerd in de lever. De intensiteit en duur van het effect kan veranderd zijn bij patiënten met leverinsufficiëntie. Daarom dienen 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 voor transdermaal gebruik mag niet worden blootgesteld aan overmatige warmte (b.v. sauna, infrarode bestraling).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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).

Buprenorfine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij gelijktijdige toediening met serotonerge geneesmiddelen, selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine-norepinefrineheropnameremmers (SNRI's) of tricyclische antidepressiva, aangezien het risico op het serotoninesyndroom levensbedreigende aandoening, is toegenomen (zie rubriek 4.4).

Als buprenorfine wordt toegediend samen met andere opioïden, anesthetica, hypnotica, sedativa (zie ook de onderstaande paragraaf), 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. Het gelijktijdige gebruik van buprenorfine met gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) kan resulteren in ademhalingsdepressie, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden (zie rubriek 4.4).

Sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of aanverwante geneesmiddelen:
Het gelijktijdig gebruik van opioïden met sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of aanverwante stoffen verhoogt het risico van sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden vanwege een additief CZS-onderdrukkend effect. De dosis en duur van gelijktijdig gebruik dienen beperkt te worden (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.

Gelijktijdige toediening met remmers of inductoren van CYP 3A4 kan de werkzaamheid van buprenorfine versterken (remmers) of verzwakken (inductoren).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van buprenorfine door zwangere vrouwen. Gegevens uit dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor de mens is niet bekend.
Aan het eind van de zwangerschap kunnen hoge doses buprenorfine ademhalingsdepressie veroorzaken bij de pasgeboren baby, zelfs na kortdurend gebruik. Langdurige toediening van buprenorfine tijdens de laatste drie maanden van de zwangerschap kunnen ontwenningsverschijnselen bij de pasgeboren baby veroorzaken.
Daarom is het gebruik van Buprenorfine Sandoz pleisters gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.
Borstvoeding
Buprenorfine wordt uitgescheiden in de menselijke moedermelk. Onderzoek bij ratten heeft aangetoond dat buprenorfine de melkproductie kan remmen.

Buprenorfine Sandoz pleisters dienen niet gebruikt te worden tijdens het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid
Het effect van buprenorfine op de vruchtbaarheid bij de mens is niet bekend. Buprenorfine had geen invloed op de vruchtbaarheid in dierstudies (zie rubriek 5.3).

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

Buprenorfine heeft een grote invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Ook bij gebruik volgens de instructies kan buprenorfine het reactievermogen van de patiënt dusdanig beïnvloeden dat veiligheid op de weg en het vermogen om machines te bedienen verslechterd zijn.

Dit geldt in het bijzonder aan het begin van de behandeling, bij elke verandering van de dosering en wanneer buprenorfine tegelijkertijd wordt gebruikt met andere centraal werkende stoffen waaronder alcohol, kalmerende middelen, sedativa en hypnotica.

Patiënten op wie dit betrekking heeft (dus die duizelig of slaperig zijn of die last hebben van 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 bovenstaande symptomen niet aanwezig zijn.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden gemeld na toedienen van transdermaal buprenorfine in klinische studies en tijdens postmarketingsurveillance.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak (≥1/10)
Vaak (≥1/100, <1/10)
Soms (≥1/1.000, <1/100)
Zelden (≥1/10.000, <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.

Tabel met bijwerkingen

Systeem/ orgaanklassen MedDRA	**Zeer vaak**	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Zeer zelden**	**Niet bekend**

Immuunsysteem-aandoeninngen					ernstige allergische reacties*	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen				verlies van eetlust		
Psychische stoornissen			verwardheid, slaapstoornissen, rusteloosheid	psychotomimetische effecten (bijv. hallucinaties, angst, nachtmerries), verminderd libido	afhankelijkheid, stemmingsveranderingen	
Zenuwstelselaandoeningen		duizeligheid, hoofdpijn	sedatie, slaperigheid	verminderde concentratie, spraakstoornissen, gevoelloosheid, evenwichtsstoornissen, paresthesie (bijv. prikkelend of brandend gevoel op de huid)	fasciculaties, smaakstoornis	
Oogaandoeningen				gezichtsstoornissen, wazig zicht, oedeem van het ooglid	miose	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen					oorpijn	
Bloedvataandoeningen			problemen met de bloedsomloop (zoals hypotensie of zelden zelfs circulatoire collaps)	opvliegers		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		dyspneu		respiratoire depressie	hyperventilatie, hikken	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	misselijkheid	braken, obstipatie	droge mond	pyrosis	kokhalzen	contact-dermatitis, Verkleuring van de toedienings-plaats
Huid- en onderhuidaandoeningen	erytheem, pruritus	exantheem, diaforese	huiduitslag	urticaria	puisten, blaasjes	
Nier- en urinewegaandoeningen			urineretentie, mictiestoornissen			
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				verminderde erectie		

Algemene aandoeningen- en toedieningsplaatsstoornissen		oedeem, vermoeidheid	uitputting	ontwenningsverschijnselen, reacties op de toedieningsplaats	thoracale pijn	

*zie aanvullende informatie hieronder.

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

Drugsverslaving
Herhaaldelijk gebruik van Buprenorfine Sandoz pleisters kan leiden tot drugsverslaving, zelfs bij therapeutische doses. Het risico op drugsverslaving kan variëren afhankelijk van de individuele risicofactoren, de dosering en de duur van de opioïdenbehandeling van de patiënt (zie rubriek 4.4). Buprenorfine heeft een gering gevaar voor afhankelijkheid. Na stopzetting van buprenorfine zijn ontwenningsverschijnselen onwaarschijnlijk. Dit is het gevolg van de zeer trage dissociatie van buprenorfine van de opiaat-receptoren en de geleidelijke daling van de buprenorfine serumconcentraties (doorgaans over een periode van 30 uur na het verwijderen van de laatste pleister). Echter, na langdurig gebruik van de buprenorfine kunnen ontwenningsverschijnselen, vergelijkbaar met die bij ontwenning van opioïden, niet geheel worden uitgesloten.
Deze symptomen omvatten: agitatie, angst, nervositeit, slapeloosheid, hyperkinesie, tremor en gastro-intestinale stoornissen.

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

4.9 Overdosering

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 Sandoz 70 microgram/uur is ongeveer zesmaal 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 miose.

Behandeling
Gebruikelijke noodmaatregelen zijn van toepassing. De luchtwegen dienen open te worden gehouden (aspiratie!). Ademhaling en bloedcirculatie dienen op gang gehouden te worden, al naar gelang de symptomen. Naloxon heeft beperkt invloed op het ademhalingsdepressieve effect van buprenorfine. Hoge doses 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 groep: Analgetica, Opioïden, Oripavine derivaten
ATC code: N02AE01.

Werkingsmechanisme
Buprenorfine is een sterk werkend opioïd met agonistische werking op de mu-receptoren en een antagonistische werking op de kappa-receptoren. Buprenorfine lijkt de algemene eigenschappen van morfine te hebben, maar heeft zijn eigen specifieke farmacologie en klinische eigenschappen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Aanvullend hebben verschillende factoren een impact op de pijnstilling zoals indicatie en klinische setting, toedieningsweg en interindividuele verschillen en hiermee dient rekening te worden gehouden bij het vergelijken van analgetica.

In de dagelijkse, klinische praktijk worden verschillende opioïden gerangschikt naar relatieve sterkte, hoewel dit wordt beschouwd als een versimpeling.

De relatieve sterkte van buprenorfine is in verschillende toedieningsvormen en in verschillende klinische situaties als volgt in de literatuur beschreven:

- Morfine p.o.: BUP i.m. als 1: 67 – 150 (enkelvoudige dosering; acute pijnmodel)
- Morfine p.o.: BUP s.l. als 1: 60 – 100 (enkelvoudige dosering, acute pijnmodel; meervoudige dosering, chronische pijn, pijn bij kanker)
- Morfine p.o.: BUP TTS als 1: 75 -115 (meervoudige dosering, chronische pijn)

Afkortingen:
p.o. = per oraal; i.m. = intramusculair; s.l. = sublinguaal; TTS = transdermaal; BUP = buprenorfine

De bijwerkingen zijn vergelijkbaar met die van andere sterke opioïde analgetica. Buprenorfine blijkt een lagere kans op afhankelijkheid te hebben dan morfine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene eigenschappen van het werkzame bestanddeel

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 het middel 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 bloedhersenbarrière en de placentale barrière gaat. Concentraties in de hersenen (die alleen

onveranderd buprenorfine bevatten) na parenterale toediening waren 2 tot 3 maal hoger dan na orale toediening. Na intramusculaire of orale toediening blijkt buprenorfine te accumuleren in het foetale gastro-intestinale lumen, vermoedelijk als gevolg van galexcretie, aangezien de enterohepatische cyclus nog niet volledig ontwikkeld is.

Eigenschappen van buprenorfine pleisters voor transdermaal bij gebruik bij gezonde vrijwilligers

Na het aanbrengen van buprenorfine pleister voor transdermaal gebruik, 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 pleister voor transdermaal gebruik, 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 pleister voor transdermaal gebruik 35 microgram/uur 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 pleister voor transdermaal gebruik 35 microgram/uur en buprenorfine 70 microgram/uur aangebracht in een cross-overstudie. In deze studie is voor de verschillende sterkten dosisproportionaliteit aangetoond.

Na het verwijderen van buprenorfine pleister voor transdermaal gebruik, 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 testen met herhaalde toediening van buprenorfine bij ratten was de toename van het lichaamsgewicht verminderd.

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, hoewel alleen bij toxische doses voor de moeder.

Studies bij ratten hebben verminderde intra-uterine groei, achterstand in de ontwikkeling van bepaalde neurologische functies en hoge peri-/postnatale 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* onderzoeken van het mutagene potentieel van buprenorfine wezen niet op enige klinisch relevante effecten.

Langetermijnstudies 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

Adhesieve matrix (met buprenorfine): povidon K90, levulinezuur, oleyloleaat, poly[acrylzuur-co-butylacrylaat-co-(2-ethylhexyl)acrylaat-co-vinylacetaat] (5:15:75:5).

Adhesieve matrix (zonder buprenorfine): poly[(2-ethylhexyl)acrylaat-co-glycidylmethacrylaat-co-(2-hydroxyethyl)acrylaat-co-vinylacetaat] (68:0,15:5:27).

Scheidingsfolie tussen de adhesieve matrices met en zonder buprenorfine: polyethyleentereftalaat-folie.

Deklaag: polyester.

Beschermingsfolie (aan de voorkant, bedekt de adhesieve matrix (met buprenorfine): gesiliconiseerde polyethyleentereftalaat-folie.

Blauwe drukinkt.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke sachet is gemaakt van samengesteld materiaal van papier/PET/PE/Aluminium/Surlyn. Elke sachet bevat 1 pleister voor transdermaal gebruik.

Verpakkingsgrootten:
Verpakkingen met 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 18, 20 of 24 individueel verpakte pleisters voor transdermaal gebruik.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gebruikte pleisters voor transdermaal gebruik dienen dubbelgevouwen te worden met het plakgedeelte naar de binnenkant. Dit dient in het oorspronkelijke sachet te worden gedaan en veilig te worden weggegooid, indien mogelijk teruggebracht te worden naar de apotheek. Al de gebruikte of ongebruikte pleisters voor transdermaal gebruik dienen in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd of teruggebracht te worden naar de apotheek.

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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

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

Buprenorfine Sandoz 35 microgram/uur	RVG 120051
Buprenorfine Sandoz 52,5 microgram/uur	RVG 120052
Buprenorfine Sandoz 70 microgram/uur	RVG 120053

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 maart 2017
Datum van de verlenging van de vergunning: 30 november 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.2, 4.4, 4.5 en 4.8: 22 november 2024