

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Buprenorfine 1A Pharma 5 microgram/uur 7 dagen, pleister voor transdermaal gebruik
Buprenorfine 1A Pharma 10 microgram/uur 7 dagen, pleister voor transdermaal gebruik
Buprenorfine 1A Pharma 15 microgram/uur 7 dagen, pleister voor transdermaal gebruik
Buprenorfine 1A Pharma 20 microgram/uur 7 dagen, pleister voor transdermaal gebruik
Buprenorfine 1A Pharma 25 microgram/uur 7 dagen, pleister voor transdermaal gebruik
Buprenorfine 1A Pharma 30 microgram/uur 7 dagen, pleister voor transdermaal gebruik
Buprenorfine 1A Pharma 40 microgram/uur 7 dagen, pleister voor transdermaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Buprenorfine 1A Pharma 5 microgram/uur 7 dagen, pleister voor transdermaal gebruik

Elke pleister voor transdermaal gebruik bevat 5 mg buprenorfine per 6,25 cm² en geeft 5 microgram buprenorfine per uur af.

Buprenorfine 1A Pharma 10 microgram/uur 7 dagen, pleister voor transdermaal gebruik

Elke pleister voor transdermaal gebruik bevat 10 mg buprenorfine per 12,5 cm² en geeft 10 microgram buprenorfine per uur af.

Buprenorfine 1A Pharma 15 microgram/uur 7 dagen, pleister voor transdermaal gebruik

Elke pleister voor transdermaal gebruik bevat 15 mg buprenorfine per 18,75 cm² en geeft 15 microgram buprenorfine per uur af.

Buprenorfine 1A Pharma 20 microgram/uur 7 dagen, pleister voor transdermaal gebruik

Elke pleister voor transdermaal gebruik bevat 20 mg buprenorfine per 25 cm² en geeft 20 microgram buprenorfine per uur af.

Buprenorfine 1A Pharma 25 microgram/uur 7 dagen, pleister voor transdermaal gebruik

Elke pleister voor transdermaal gebruik bevat 25 mg buprenorfine per 31,25 cm² en geeft 25 microgram buprenorfine per uur af.

Buprenorfine 1A Pharma 30 microgram/uur 7 dagen, pleister voor transdermaal gebruik

Elke pleister voor transdermaal gebruik bevat 30 mg buprenorfine per 37,5 cm² en geeft 30 microgram buprenorfine per uur af.

Buprenorfine 1A Pharma 40 microgram/uur 7 dagen, pleister voor transdermaal gebruik

Elke pleister voor transdermaal gebruik bevat 40 mg buprenorfine per 50 cm² en geeft 40 microgram buprenorfine per uur af.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Pleister voor transdermaal gebruik.

Licht geelbruine rechthoekige pleister voor transdermaal gebruik met afgeronde hoeken met de volgende grootte:

5 µg/uur: 21,9 cm²
10 µg/uur: 32,9 cm²
15 µg/uur: 41,7 cm²
20 µg/uur: 50,9 cm²
25 µg/uur: 59,4 cm²
30 µg/uur: 67,9 cm²
40 µg/uur: 84,9 cm²

De pleister voor transdermaal gebruik is bedrukt met:

‘Buprenorphinum 5 µg/h’
‘Buprenorphinum 10 µg/h’
‘Buprenorphinum 15 µg/h’
‘Buprenorphinum 20 µg/h’
‘Buprenorphinum 25 µg/h’
‘Buprenorphinum 30 µg/h’
‘Buprenorphinum 40 µg/h’

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Buprenorfine 1A Pharma is niet geschikt voor de behandeling van acute pijn.

Buprenorfine 1A Pharma is geïndiceerd voor volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Buprenorfine 1A Pharma moet iedere 7e dag worden aangebracht.

Patiënten van 18 jaar en ouder

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

Buprenorfine 1A Pharma mag niet worden gebruikt in hogere doseringen dan aanbevolen.

Titratie

Gedurende de start van de behandeling met buprenorfine pleisters voor transdermaal gebruik, kunnen zo nodig kortwerkende aanvullende analgetica nodig zijn (zie rubriek 4.5), totdat de analgetische werking van de buprenorfine pleisters voor transdermaal gebruik is ingetreden.

Gedurende het titratieproces kan de dosering elke 3 dagen (72 uur) worden aangepast. Daarna moet het doseringsinterval van 7 dagen worden aangehouden. Latere dosisverhogingen kunnen worden getitreerd

op basis van de behoefte aan aanvullende pijnverlichting en de analgetische respons van de patiënt op de pleister.

Om de dosis te verhogen dient de huidige pleister te worden vervangen door een pleister van hogere sterkte of er dient een combinatie van pleisters te worden aangebracht op verschillende plekken om de gewenste dosis te bereiken. Het wordt aangeraden om niet meer dan twee pleisters tegelijkertijd te dragen, tot een maximale totale dosis van 40 microgram/uur buprenorfine. Patiënten dienen zorgvuldig en regelmatig te worden gecontroleerd om de optimale dosis en duur van de behandeling te kunnen vaststellen.

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

Overschakelen van andere opioïden

Buprenorfine pleisters voor transdermaal gebruik kunnen worden gebruikt als alternatief voor andere opioïden. Deze patiënten dienen te starten met de laagste beschikbare dosering, 5 microgram/uur pleister voor transdermaal gebruik, en naar behoefte door te gaan met het innemen van kortwerkende aanvullende analgetica (zie rubriek 4.5) gedurende titratie.

Duur van de behandeling

Buprenorfine 1A Pharma dient in geen geval langer te worden gebruikt dan absoluut noodzakelijk. Indien langdurige pijnbestrijding met Buprenorfine 1A Pharma nodig is, in verband met de aard en ernst van de ziekte, dienen zorgvuldige en regelmatige controles te worden uitgevoerd (zo nodig met pauzes 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 en het analgetische effect houdt dus nog een bepaalde tijd aan. Hiermee moet rekening gehouden worden als de behandeling met Buprenorfine 1A Pharma wordt gevolgd door andere opioïden. In het algemeen mag een volgend opioïd niet worden toegediend binnen 24 uur na het verwijderen van de pleister. Momenteel is er slechts beperkte informatie beschikbaar over startdoseringen van andere opioïden die worden toegediend na het staken van de behandeling met de pleister (zie rubriek 4.5).

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing van buprenorfine pleisters voor transdermaal gebruik nodig bij oudere patiënten.

Nierinsufficiëntie

Er is geen speciale dosisaanpassing van buprenorfine pleisters voor transdermaal gebruik nodig voor patiënten met een nierfunctiestoornis.

Leverfunctiestoornissen

Buprenorfine wordt gemetaboliseerd door de lever. De intensiteit en duur van de werking kunnen anders zijn bij patiënten met een gestoorde leverfunctie. Daarom moeten patiënten met leverinsufficiëntie zorgvuldig worden gecontroleerd gedurende de behandeling met buprenorfine pleisters voor transdermaal gebruik.

Er is geen dosisaanpassing van buprenorfine pleisters voor transdermaal gebruik nodig bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis.

Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen kan stapeling van buprenorfine optreden gedurende een behandeling met Buprenorfine 1A Pharma. Een alternatieve behandeling dient te worden overwogen. Bij deze patiënten dient de buprenorfine pleister voor transdermaal gebruik met voorzichtigheid te worden gebruikt, indien het al moet worden gebruikt.

Patiënten die CYP3A4 remmers gebruiken

Aangezien CYP3A4 remmers de concentratie van buprenorfine kunnen verhogen (zie rubriek 4.5), moet bij patiënten die al behandeld worden met CYP3A4 remmers de dosering van buprenorfine pleisters voor transdermaal gebruik voorzichtig getitreerd worden, omdat een lagere dosering voldoende kan zijn bij deze patiënten.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van buprenorfine pleisters voor transdermaal gebruik bij kinderen onder de 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Transdermaal gebruik.

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

Het aanbrengen van de pleister voor transdermaal gebruik:

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

Buprenorfine 1A Pharma 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 1A Pharma dient te worden aangebracht op een relatief onbehaard of bijna niet-behaard stuk huid. Indien dit niet beschikbaar is, dient het haar op de plaats van toediening te worden afgeknipt met een schaar en niet afgeschoren.

Als de plaats van toediening moet worden schoongemaakt, dient dit alleen met schoon water te gebeuren. Zeep, alcohol, oliën, lotions of scrubcrèmes dienen niet te worden gebruikt. De huid moet droog zijn voordat de pleister wordt aangebracht. De pleister voor transdermaal gebruik moet direct na het verwijderen van de verzegelde sachet worden aangebracht. Na verwijdering van de bescherm laag moet de pleister met de handpalm stevig op zijn plaats worden gedrukt, gedurende ongeveer 30 seconden, om er zeker van te zijn dat de pleister overal contact maakt met de huid, vooral bij de randen. Als de randen van de pleister loslaten, kunnen de randen worden vastgeplakt met een voor de huid geschikte huidtape om er zeker van te zijn dat de pleister gedurende 7 dagen kan worden gedragen. De pleister moet gedurende 7 dagen continu worden gedragen.

Baden, douchen of zwemmen zouden geen invloed moeten hebben op de pleister. Als een pleister van de huid valt, dient een nieuwe te worden aangebracht en gedurende 7 dagen worden gedragen.

Een nieuwe pleister dient 3 tot 4 weken lang niet op dezelfde plaats op de huid te worden aangebracht (zie rubriek 5.2).

Patiënten worden geadviseerd om tijdens het dragen van de pleister, de plaats van toediening niet bloot te stellen aan externe warmtebronnen (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Bij opioïd-afhankelijke patiënten en voor de behandeling van ontwenningsverschijnselen van narcotica.
- Aandoeningen waarbij het ademhalingscentrum en de ademhalingsfunctie ernstig onderdrukt zijn of kunnen worden.
- Patiënten die behandeld worden met MAO-remmers of deze de afgelopen 2 weken hebben gebruikt (zie rubriek 4.5).
- Patiënten met myasthenia gravis.
- Patiënten met delirium tremens.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Buprenorfine pleisters voor transdermaal gebruik dienen met bijzondere zorgvuldigheid gebruikt te worden bij patiënten met:

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

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

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

Ademhalingsdepressie

Significante ademhalingsdepressie is in verband gebracht met buprenorfine, met name bij intraveneuze toediening. Er zijn een aantal dodelijke overdoseringen voorgekomen wanneer verslaafden buprenorfine intraveneus misbruikten, meestal in combinatie met benzodiazepines.

Daarnaast zijn dodelijke overdoseringen gerapporteerd die veroorzaakt werden door ethanol en benzodiazepines in combinatie met buprenorfine (zie rubriek 4.5). Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van Buprenorfine 1A Pharma aan patiënten waarvan bekend is of vermoed wordt dat ze problemen hebben met drugs- of alcoholmisbruik of ernstige psychische aandoeningen.

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

Risico van gelijktijdig gebruik met sederende middelen zoals benzodiazepines of verwante middelen

Gelijktijdig gebruik van buprenorfine met sederende middelen zoals benzodiazepines of verwante middelen kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. 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 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.

De patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. Het wordt daarom sterk aanbevolen om patiënten en hun verzorgers te informeren zodat zij op de hoogte zijn van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Serotoninesyndroom

Gelijktijdige toediening van buprenorfine en andere serotonerge geneesmiddelen, zoals 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 geneesmiddelen 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.

Langetermijn behandel-effecten en tolerantie

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

Opioïdengebruiksstoornis (misbruik en afhankelijkheid)

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

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

Ontwenningssyndroom

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

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 pleisters voor transdermaal gebruik 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 de buprenorfine pleisters voor transdermaal gebruik.

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

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

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.

Endocrien systeem

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

Patiënten met koorts of die worden blootgesteld aan externe warmtebronnen

Patiënten worden geadviseerd om tijdens het dragen van de pleister voor transdermaal gebruik, de plaats van toediening niet bloot te stellen aan externe warmtebronnen, zoals warmtekussens, elektrische dekens, warmwaterkruiken, warmtelampen, sauna, warmtebaden, verwarmde waterbedden, etc., omdat dit kan leiden tot een verhoogde absorptie van buprenorfine.

Ernstige koortsziekte kan ook de absorptiesnelheid van buprenorfine uit Buprenorfine 1A Pharma verhogen, resulterend in verhoogde plasmaconcentraties van buprenorfine en dus ook een toegenomen risico op opioïd-reacties.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere werkzame stoffen op de farmacokinetiek van buprenorfine

Buprenorfine wordt primair door glucuronidering gemetaboliseerd en in mindere mate (ongeveer 30%) door CYP3A4. Gelijktijdige behandeling met CYP3A4-remmers kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties met versterkte werkzaamheid van buprenorfine.

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

De interactie tussen buprenorfine en CYP3A4-enzym-inductoren is niet bestudeerd. Het gelijktijdig gebruik van buprenorfine pleisters voor transdermaal gebruik en enzyminductoren (bijv. fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne en rifampicine) zou kunnen leiden tot een verhoogde klaring, wat zou kunnen resulteren in een verminderde werkzaamheid.

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

Farmacodynamische interacties

Buprenorfine pleisters voor transdermaal gebruik mogen niet gelijktijdig met MAO-remmers worden gebruikt of bij patiënten die in de afgelopen 2 weken MAO-remmers hebben gebruikt (zie rubriek 4.3).

Buprenorfine 1A Pharma moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij gelijktijdige toediening met:

- Sederende middelen zoals benzodiazepines of verwante middelen: gelijktijdig gebruik van opioïden met sederende middelen zoals benzodiazepines of verwante middelen verhogen het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden, door het toegevoegde CZS-dempende effect. De dosis en de duur van het gelijktijdig gebruik moeten worden beperkt (zie rubriek 4.4).
- Andere geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken: andere opioïd-derivaten (analgetica en antihooftmiddelen met bijv. morfine, dextropropoxyfeen, codeïne, dextromethorfan of noscapine). Bepaalde antidepressiva, sedatieve H_1 -receptorantagonisten, alcohol, anxiolytica, antipsychotica, clonidine en verwante stoffen. Deze combinaties versterken de CZS-onderdrukkende activiteit.
- Serotonerge geneesmiddelen, zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine-norepinefrineheropnameremmers (SNRI's) of tricyclische antidepressiva, aangezien het risico op het serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, is toegenomen (zie rubriek 4.4).

Bij typisch analgetische doseringen functioneert buprenorfine als een zuivere mu-receptoragonist. In klinische studies met de buprenorfine pleister voor transdermaal gebruik werden patiënten overgezet van zuivere mu-agonist opioïden (tot 90 mg oraal morfine of orale morfine-equivalenten per dag) naar de buprenorfine pleister voor transdermaal gebruik. Er waren geen meldingen van abstinentiesyndroom of opioïd-ontwenningverschijnselen tijdens de overschakeling van de opioïden waarmee de behandeling gestart was naar de buprenorfine pleister voor transdermaal gebruik (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van buprenorfine pleisters voor transdermaal gebruik bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico bij de mens is onbekend. Buprenorfine passeert de placenta en buprenorfine en de actieve metaboliet norbuprenorfine kunnen worden gedetecteerd in serum, urine en meconium van pasgeborenen na blootstelling in de baarmoeder.

Tegen het eind van de zwangerschap kunnen hoge doses buprenorfine ademhalingsdepressie bij de neonat veroorzaken, zelfs na een korte periode van gebruik. Langdurig gebruik van buprenorfine gedurende de zwangerschap kan leiden tot het neonataal abstinentiesyndroom. Daarom dient Buprenorfine 1A Pharma niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt en niet bij vrouwen die zwanger kunnen raken en die geen effectieve anticonceptie gebruiken, tenzij het mogelijke voordeel opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Buprenorfine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Studies bij ratten hebben aangetoond dat buprenorfine de melkproductie kan remmen. Beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren hebben uitscheiding van buprenorfine in de melk aangetoond (zie rubriek 5.3). Een risico voor pasgeborenen of zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Daarom moet het gebruik van Buprenorfine 1A Pharma gedurende de periode van borstvoeding worden vermeden.

Vruchtbaarheid

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

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

Buprenorfine pleisters voor transdermaal gebruik hebben een grote invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Zelfs wanneer het volgens de aanwijzingen wordt gebruikt, kunnen buprenorfine pleisters voor transdermaal gebruik de reacties van de patiënt dermate beïnvloeden dat de verkeersveiligheid en het vermogen om machines te bedienen verminderd zijn. Dit is met name het geval aan het begin van de behandeling en in combinatie met andere centraal werkende substanties waaronder alcohol, kalmerende middelen, sedativa en hypnotica. Een individueel advies dient door de arts te worden gegeven. Een algehele restrictie is niet nodig wanneer een stabiele dosering wordt gebruikt.

Patiënten die last hebben en bijwerkingen ervaren (bijvoorbeeld duizeligheid, sufheid, wazig zicht) gedurende de start van de behandeling of bij titratie naar een hogere dosering, dienen geen auto te rijden of machines te bedienen tot ten minste 24 uur nadat de pleister is verwijderd.

4.8 Bijwerkingen

Ernstige bijwerkingen die samen kunnen hangen met het klinische gebruik van buprenorfine pleisters voor transdermaal gebruik zijn vergelijkbaar met bijwerkingen die zijn waargenomen bij andere opioïde analgetica, waaronder ademhalingsdepressie (met name bij gebruik met andere CZS-onderdrukkende middelen) en hypotensie (zie rubriek 4.4).

De volgende bijwerkingen zijn opgetreden:
Zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

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

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

Zeer zelden ($< 1/10.000$, inclusief geïsoleerde gevallen)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/ orgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Immuun- systeem- aandoeningen			Overgevoelig- heid	Anafylactische reactie		Anafylactoïde reactie
Voedings- en stofwisselings- stoornissen		Anorexia		Dehydratie		
Psychische stoornissen		Verward- heid, depressie, slapeloos- heid, nervositeit, angst	Affect-labiliteit, slaapstoornissen, rusteloosheid, agitatie, euforische stemming, hallucinaties, verminderd libido, nachtmerries, agressie	Psychische stoornis	Geneesmid- delafhanke- lijkheid (zie rubriek 4.4), stemmings- wisselingen	Depersonali- satie
Zenuwstelsel- aandoeningen	Hoofdpijn, duizelig- heid, sufheid	Tremor	Sedatie, dysgeusie, dysartrie, hypo- esthesie, geheugenverlies, migraine, syncope, abnormale coördinatie, aandachtsstoornis, paresthesie	Evenwichts- stoornis, spraakstoornis	Onvrijwil- lige spier- trekkingen	Convulsies, slaapapneu- syndroom, hyperalgesie
Oogaan- doeningen			Droge ogen, wazig zicht	Visusstoornis- sen, ooglid- oedeem, miosis		
Evenwichts- orgaan- en ooraandoe- ningen			Tinnitus, vertigo		Oorpijn	
Hartaan- doeningen			Palpitaties, tachycardie	Angina pectoris		
Bloedvat- aandoeningen			Hypotensie, circulatoire collaps, hypertensie, blozen	Vasodilatatie, orthostatische hypotensie		

Systeem/ orgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen		Dyspneu	Hoest, piepende ademhaling, de hik	Ademhalings- depressie, ademhalings- stilstand, verergering van astma, hyperventila- tie, rinitis		
Maagdarm- stelsel- aandoeningen	Obstipatie, misselijk- heid, braken	Buikpijn, diarree, dyspepsie, droge mond	Flatulentie	Dysfagie, ileus		Diverticulitis
Lever- en galaandoe- ningen						Galkoliek
Huid- en onderhuid- aandoeningen	Pruritus, erytheem	Huid- uitslag, zweeten, exantheem	Droge huid, urticaria	Gezichts- oedeem	Puisten, blaasjes	Contact- dermatitis, verkleuring van de toedienings- plaats
Skeletspierstel- sel- en bindweefsel- aandoeningen		Spier- zwakte	Myalgie, spierspasmen			
Nier- en urineweg- aandoeningen			Urine incontinentie, urineretentie, moeite met beginnen met plassen			
Voortplantings- stelsel- en borstaandoe- ningen				Erectie- stoornis, seksuele disfunctie		
Algemene aandoeningen en toedienings- plaats- stoornissen	Toedien- ingsplaats- reactie inclusief erytheem, oedeem, pruritus, uitslag ¹	Vermoeid- heid, asthenie, perifeer oedeem	Uitputting, pyrexie, rillingen, oedeem, ontwenning- verschijnselen, dermatitis op de plaats van toediening*, pijn op de borst	Griepachtige verschijnselen		Neonataal abstinentiesyn- droom, geneesmiddel- tolerantie
Onderzoeken			Verhoogd alanineamino- transferase, gewichtsverlies			
Letsels, intoxicaties en verrichtings- complicaties			Accidentele verwonding, vallen			

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

* In sommige gevallen zijn vertraagde lokale 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 moet de behandeling met Buprenorfine 1A Pharma worden stopgezet (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Buprenorfine kent een laag risico op lichamelijke afhankelijkheid. Na stopzetting van buprenorfine pleisters voor transdermaal gebruik zijn ontwenningverschijnselen onwaarschijnlijk. Dit kan het gevolg zijn van de zeer langzame dissociatie van buprenorfine van de opioïd-receptoren en de geleidelijke daling van de buprenorfine-plasmaconcentraties (doorgaans gedurende een periode van 30 uur na het verwijderen van de laatste pleister). Na langdurig gebruik van buprenorfine pleisters voor transdermaal gebruik kunnen ontwenningverschijnselen vergelijkbaar met die bij ontwenning van opioïden, echter niet geheel worden uitgesloten. Deze verschijnselen 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

Symptomen

Symptomen die vergelijkbaar zijn met die van andere centraal werkende analgetica kunnen verwacht worden. Deze omvatten ademhalingsdepressie, sedatie, slaperigheid, misselijkheid, braken, cardiovasculaire collaps en uitgesproken miosis.

Behandeling

Alle pleisters voor transdermaal gebruik moeten van de huid van de patiënt worden verwijderd. Er moet een open luchtweg worden gemaakt en onderhouden, de ademhaling moet worden ondersteund en bewaakt al naar gelang de symptomen en een adequate lichaamstemperatuur en vochtbalans moeten worden onderhouden. 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 mu-opioïd agonisten. De behandeling met continue intraveneus naloxon dient te starten met de gebruikelijke dosis, maar een hogere dosis kan nodig zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: analgetica, opioïden, oripavinederivaten.
ATC-code: N02AE01

Werkingsmechanisme

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 betekenis van deze bevindingen is niet bekend. Of buprenorfine, een semisynthetisch opioïde, immunologische effecten heeft die vergelijkbaar zijn met die van morfine, is niet bekend.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Werkzaamheid is aangetoond in zeven pivotale fase III onderzoeken die tot 12 weken duurden bij patiënten met niet-maligne pijn van verschillende oorzaken. Hieronder waren patiënten met matige en ernstige osteoartritis (OA) en rugpijn. De buprenorfine pleisters voor transdermaal gebruik lieten een klinisch significante afname van pijnscores zien (ongeveer 3 punten op de BS11-schaal) en een significant grotere pijnstilling vergeleken met placebo.

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Iedere pleister geeft een vaste hoeveelheid buprenorfine af gedurende 7 dagen. Steady state wordt bereikt tijdens het dragen van de tweede pleister. Na het verwijderen van Buprenorfine 1A Pharma, dalen de concentraties buprenorfine met een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd variërend van 31 tot 45 uur.

Absorptie

Na het aanbrengen van Buprenorfine 1A Pharma diffundeert de buprenorfine uit de pleister door de huid. In klinisch-farmacologische studies bedroeg de mediane tijd voor buprenorfine pleisters voor transdermaal gebruik 10 microgram/uur om detecteerbare concentraties buprenorfine (25 picogram/ml) af te geven, ongeveer 17 uur. Analyse van de achtergebleven buprenorfine in de pleisters na 7-daags gebruik toont dat 15% van de oorspronkelijke hoeveelheid is afgegeven. Een biologische beschikbaarheidsstudie, in vergelijking met intraveneuze toediening, bevestigt dat deze hoeveelheid systemisch wordt geabsorbeerd. Buprenorfineconcentraties blijven relatief constant gedurende de 7-daagse pleisterapplicatie.

Toedieningsplaats:

Een studie bij gezonde personen heeft aangetoond dat het farmacokinetische profiel van buprenorfine toegediend via een pleister 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, 5e intercostale ruimte). De absorptie varieert in lichte mate afhankelijk van de plaats van

aanbrengen. De blootstelling is maximaal circa 26% hoger wanneer de pleister wordt aangebracht op de bovenrug ten opzichte van de zijkant van de borstkas.

Bij een studie met gezonde personen die de buprenorfine pleister voor transdermaal gebruik herhaaldelijk op dezelfde plaats kregen aangebracht, werd een bijna verdubbelde blootstelling waargenomen bij een 14-daagse rustperiode. Daarom wordt rotatie van de toedieningsplaatsen aangeraden en dient een nieuwe pleister 3 tot 4 weken lang niet op dezelfde plaats op de huid te worden aangebracht.

Bij een studie met gezonde personen veroorzaakte een warmtekussen dat direct op de transdermale pleister werd gelegd, een voorbijgaande stijging van 26-55% van de bloedconcentraties buprenorfine. De bloedconcentraties werden weer normaal binnen 5 uur nadat de warmtebron was verwijderd. Daarom wordt het aanbrengen van directe warmtebronnen zoals kruiken, warmtekussens of elektrische dekens direct op de pleister afgeraden (zie rubriek 4.4). Een warmtekussen dat werd aangebracht direct na het verwijderen van de buprenorfine pleister voor transdermaal gebruik, veranderde de absorptie vanuit het huid-depot niet.

Distributie

Er is bewijs voor enterohepatische kringloop.

Studies bij niet-drachtige en drachtige ratten hebben aangetoond dat buprenorfine door de bloed-hersenbarrière en de placentabarrière gaat. Concentraties in de hersenen (die alleen onveranderd buprenorfine bevatten) na parenterale toediening waren 2-3 maal hoger dan na orale toediening. Na intramusculaire of orale toediening lijkt buprenorfine te accumuleren in het foetale gastro-intestinale lumen, vermoedelijk als gevolg van galexcretie, aangezien de enterohepatische kringloop nog niet volledig ontwikkeld is.

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

Bij studies met intraveneus buprenorfine is een groot verdelingsvolume waargenomen, wat wijst op uitgebreide verdeling van buprenorfine. In een studie met intraveneus buprenorfine bij gezonde personen was het verdelingsvolume bij steady-state 430 liter, wat het grote verdelingsvolume en de lipofiliteit van de actieve stof reflecteert. Na intraveneuze toediening worden buprenorfine en zijn metabolieten uitgescheiden in de gal, en binnen enkele minuten gedistribueerd naar de cerebrospinale vloeistof. Buprenorfineconcentraties in de cerebrospinale vloeistof lijken ongeveer 15 tot 25% van de gelijktijdige plasmaconcentraties te bedragen.

Biotransformatie en eliminatie

Na het aanbrengen van de buprenorfine pleister voor transdermaal gebruik is buprenorfinemetabolisme in de huid verwaarloosbaar. Na transdermale toediening wordt buprenorfine geëlimineerd middels metabolisme in de lever met daarop volgend uitscheiding van oplosbare metabolieten via de gal en de nieren. Metabolisme in de lever door CYP3A4- en UGT1A1/1A3-enzymen leidt tot twee primaire metabolieten, namelijk norbuprenorfine en buprenorfine 3-O-glucuronide. Norbuprenorfine wordt geglucuronideerd voor eliminatie. Buprenorfine wordt ook uitgescheiden in de feces. In een studie met 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 werkzame stoffen

Gebaseerd op *in vitro* studies in humane microsomen en hepatocyten, heeft buprenorfine niet de potentie om het metabolisme te remmen dat wordt gekatalyseerd door de CYP450-enzymen CYP1A2, CYP2A6 en CYP3A4 bij concentraties die worden verkregen met het gebruik van buprenorfine 20 microgram/uur

pleisters voor transdermaal gebruik. Het effect op metabolisme gekatalyseerd door CYP2C8, CYP2C9 en CYP2C19 is niet onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Er werden geen effecten waargenomen op de fertiliteit of het algemene reproductiesucces van ratten die met buprenorfine werden behandeld. In embryo-foetale ontwikkelingstoxiciteitsstudies met buprenorfine uitgevoerd bij ratten en konijnen, werden geen embryo-foetale toxische effecten waargenomen. In een pre- en postnatale ontwikkelingstoxiciteitsstudie met buprenorfine bij ratten was er mortaliteit bij de neonaten en afgenomen lichaamsgewicht bij de neonaten, samengaand met verminderde voedselconsumptie van de moeder en klinische tekenen.

Genotoxiciteit

Een standaard reeks genotoxiciteitstesten gaf aan dat buprenorfine niet genotoxisch is.

Carcinogeniteit

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

Systemische toxiciteit en dermatologische toxiciteit

In toxiciteitstudies met enkelvoudige en meervoudige toediening in ratten, konijnen, cavia's, honden en minivarkens veroorzaakten buprenorfine pleisters voor transdermaal gebruik weinig tot geen systemische bijwerkingen, hoewel huidirritatie bij alle onderzochte soorten werd waargenomen. De beschikbare toxicologische gegevens wezen niet op mogelijke ontwikkeling van overgevoeligheid voor één van de stoffen van de pleisters voor transdermaal gebruik.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Beschermfolie (moet verwijderd worden voor het aanbrengen van de pleister):
Poly(ethyleen-tereftalaat)-folie, gesiliconiseerd

Zelfklevende matrix (bevat buprenorfine):

Levulinezuur

Oleyloleaat

Povidon K90

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

Scheidingsfolie (tussen de zelfklevende matrixlagen met en zonder buprenorfine):

Poly(ethyleen-tereftalaat)-folie

Dekkingspleister

Acrylaat kleeflaag

Polyurethaan rugfolie

Drukinkt

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke pleister voor transdermaal gebruik is individueel verpakt in een moeilijk door kinderen te openen sachet gemaakt van PET/Alu/PE.

Een doos bevat 4, 8 of 12 pleisters voor transdermaal gebruik.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gebruikte pleisters moeten in elkaar gevouwen worden met de kleeflaag naar binnen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

1 A Pharma GmbH
Industriestrasse 18
83607 Holzkirchen
Duitsland

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

RVG 128406: Buprenorfine 1A Pharma 5 microgram/uur 7 dagen, pleister voor transdermaal gebruik
RVG 128408: Buprenorfine 1A Pharma 10 microgram/uur 7 dagen, pleister voor transdermaal gebruik
RVG 128409: Buprenorfine 1A Pharma 15 microgram/uur 7 dagen, pleister voor transdermaal gebruik
RVG 128410: Buprenorfine 1A Pharma 20 microgram/uur 7 dagen, pleister voor transdermaal gebruik
RVG 128411: Buprenorfine 1A Pharma 25 microgram/uur 7 dagen, pleister voor transdermaal gebruik
RVG 128412: Buprenorfine 1A Pharma 30 microgram/uur 7 dagen, pleister voor transdermaal gebruik
RVG 128413: Buprenorfine 1A Pharma 40 microgram/uur 7 dagen, pleister voor transdermaal gebruik

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 maart 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 20 april 2022