

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BuTrans 5 microgram/uur 7 dagen, pleister voor transdermaal gebruik  
BuTrans 10 microgram/uur 7 dagen, pleister voor transdermaal gebruik  
BuTrans 20 microgram/uur 7 dagen, pleister voor transdermaal gebruik

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

BuTrans 5 microgram/uur 7 dagen

Iedere pleister voor transdermaal gebruik bevat 5 mg buprenorfine in een oppervlakte van 6,25 cm<sup>2</sup> met een nominale afgifte van 5 microgram buprenorfine per uur gedurende een periode van 7 dagen.

BuTrans 10 microgram/uur 7 dagen

Iedere pleister voor transdermaal gebruik bevat 10 mg buprenorfine in een oppervlakte van 12,5 cm<sup>2</sup> met een nominale afgifte van 10 microgram buprenorfine per uur gedurende een periode van 7 dagen.

BuTrans 20 microgram/uur 7 dagen

Iedere pleister voor transdermaal gebruik bevat 20 mg buprenorfine in een oppervlakte van 25 cm<sup>2</sup> met een nominale afgifte van 20 microgram buprenorfine per uur gedurende een periode van 7 dagen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Pleister voor transdermaal gebruik.

Beige pleister met afgeronde hoeken.

BuTrans 5 microgram/uur 7 dagen: Vierkante pleister bedrukt met 'BuTrans 5 microgram/uur'

BuTrans 10 microgram/uur 7 dagen: Rechthoekige pleister bedrukt met 'BuTrans 10 microgram/uur'

BuTrans 20 microgram/uur 7 dagen: Vierkante pleister bedrukt met 'BuTrans 20 microgram/uur'

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

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

BuTrans is niet geschikt voor de behandeling van acute pijn.

BuTrans is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

BuTrans dient iedere 7e dag te worden aangebracht.

#### *Patiënten van 18 jaar en ouder*

De laagste BuTrans dosering (BuTrans 5 microgram/uur 7 dagen, pleister voor transdermaal gebruik) dient als startdosering te worden gebruikt. Er dient rekening gehouden te worden met voorafgaand opioïd-gebruik (zie rubriek 4.5) alsook de algehele conditie en medische toestand van de patiënt.

### *Titratie*

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

Tijdens het titratieproces kan de dosering elke 3 dagen (72 uur) worden aangepast. Daarna moet het doseringsinterval van 7 dagen worden gehandhaafd. Hieropvolgende 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 grotere pleister of er dient een combinatie van pleisters te worden aangebracht op verschillende plaatsen om de gewenste dosering te bereiken. Het wordt aangeraden om niet meer dan 2 pleisters tegelijkertijd te dragen, tot een maximale totale dosis van 40 microgram/uur buprenorfine. Een nieuwe pleister dient gedurende 3 tot 4 weken na verwijdering van de voorgaande pleister niet te worden aangebracht op dezelfde plaats op de huid (zie rubriek 5.2). Patiënten dienen regelmatig en zorgvuldig te worden gecontroleerd om de optimale dosis en duur van de behandeling te kunnen vaststellen.

Bij inadequate pijnstilling moet de mogelijkheid van hyperalgesie, tolerantie en progressie van de onderliggende ziekte worden overwogen (zie rubriek 4.4). Dosisverlaging of stopzetting van BuTrans of herbeoordeling van de behandeling kan nodig zijn.

### *Overschakelen van andere opioïden*

BuTrans kan worden gebruikt als alternatief voor andere opioïden. Deze patiënten dienen te starten met de laagst beschikbare dosering (BuTrans 5 microgram/uur 7 dagen, pleister voor transdermaal gebruik) en door te gaan met het zo nodig innemen van kortwerkende aanvullende analgetica (zie rubriek 4.5) gedurende titratie.

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van BuTrans bij kinderen onder de 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### *Ouderen*

Er is geen dosisaanpassing van BuTrans nodig bij oudere patiënten.

### *Nierfunctiestoornissen*

Er is geen speciale dosisaanpassing nodig voor patiënten met een nierfunctiestoornis.

### *Leverfunctiestoornissen*

Er is geen dosisaanpassing van BuTrans nodig bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis.

Buprenorfine wordt gemetaboliseerd door de lever. De intensiteit en duur van de werking kunnen anders zijn bij patiënten met een gestoorde leverfunctie. Als gevolg daarvan moeten dergelijke patiënten zorgvuldig worden gecontroleerd gedurende de behandeling met BuTrans.

Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen kan stapeling van buprenorfine optreden gedurende een behandeling met BuTrans. Een alternatieve behandeling dient te worden overwogen. Indien het toch wordt gebruikt in deze patiënten, dient er zeer voorzichtig te worden behandeld met BuTrans.

### Wijze van toediening

#### *Toedieningsroute*

**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*

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

BuTrans dient te worden aangebracht op niet-geïrriteerde, intacte huid van de buitenkant van bovenarm, het bovenste gedeelte van de borstkas, de bovenrug of de zijkant van de borstkas, maar niet op huid met grote littekens. BuTrans 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, olie, lotions of schurende middelen dienen niet te worden gebruikt. De huid moet droog zijn voor de pleister wordt aangebracht. BuTrans moet direct na het verwijderen van het verzegeld sachet worden aangebracht. Na verwijdering van de bescherm laag dient de pleister gedurende ongeveer 30 seconden met de handpalm stevig op zijn plaats te worden gedrukt om er zeker van te zijn dat de pleister goed contact maakt met de huid, vooral bij de afgeronde hoeken. Als de randen van de pleister loskomen, kunnen de randen worden vastgeplakt met een voor de huid geschikt plakband om er zeker van te zijn dat de pleister gedurende 7 dagen kan worden gedragen. De pleister dient gedurende 7 dagen continue te worden gedragen. Het nemen van een bad, douchen of zwemmen zou geen invloed moeten hebben op de pleister. Als een pleister afvalt, dient een nieuwe te worden aangebracht die gedurende 7 dagen gedragen dient te worden.

### *Duur van de behandeling:*

BuTrans dient in geen geval langer te worden gebruikt dan absoluut noodzakelijk. Wanneer als gevolg van de aard en ernst van de ziekte langdurige pijnbestrijding met BuTrans nodig is, moet regelmatig en zorgvuldig gecontroleerd worden (zodanig door het onderbreken van de behandeling) om vast te stellen of, en in welke mate, een verdere behandeling nodig is.

### *Behandeldoelen en stopzetting*

Voordat de behandeling met BuTrans 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 BuTrans 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).

Na verwijdering van de pleister, nemen de serumconcentraties van buprenorfine geleidelijk af zodat het analgetisch effect nog gedurende een bepaalde tijd aanhoudt. Hiermee moet rekening gehouden worden als de behandeling met BuTrans wordt vervolgd met andere opioïden. Over het algemeen mag een volgend opioïd niet worden toegediend binnen 24 uur na het verwijderen van de pleister. Momenteel is er alleen beperkte informatie beschikbaar over startdoseringen van andere opioïden die worden toegediend na het staken van de behandeling met de pleister (zie rubriek 4.5.).

### *Duur van de behandeling*

BuTrans mag niet langer worden gebruikt dan noodzakelijk

### *Patiënten met koorts of die worden blootgesteld aan externe warmtebronnen:*

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

alert te zijn op een mogelijke toegenomen absorptie resulterend in verhoogde plasmaconcentraties van buprenorfine en zo ook een toegenomen risico op opioïd reacties.

### 4.3 Contra-indicaties

BuTrans is gecontra-indiceerd bij:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof buprenorfine of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Opioïd-afhankelijke patiënten en voor de behandeling van ontwenningsverschijnselen van narcotica
- Omstandigheden waarbij het ademhalingscentrum en de ademhalingsfunctie ernstig onderdrukt zijn of wanneer dit zou kunnen optreden
- Patiënten die behandeld worden met MAO remmers of deze de laatste 2 weken hebben gebruikt (zie rubriek 4.5)
- Patiënten lijdend aan myasthenia gravis
- Patiënten lijdend aan delirium tremens

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

BuTrans dient bijzonder zorgvuldig gebruikt te worden bij patiënten met:

- ademhalingsdepressie
- gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken (zie hieronder en rubriek 4.5)
- gebruik van serotonerge middelen (zie hieronder en rubriek 4.5)
- psychische afhankelijkheid [verslaving], een misbruikprofiel en een voorgeschiedenis 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.

#### Ademhalingsdepressie

Significante ademhalingsdepressie is in verband gebracht met buprenorfine, met name bij intraveneuze toediening. Een aantal dodelijke overdoseringen zijn voorgekomen wanneer verslaafden buprenorfine intraveneus misbruikten, meestal in combinatie met benzodiazepines. Hiernaast zijn dodelijke overdoseringen gerapporteerd die veroorzaakt werden door ethanol en benzodiazepines in combinatie met buprenorfine. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van BuTrans aan patiënten waarvan bekend is of vermoed wordt dat ze problemen hebben met drugs- of alcoholmisbruik of ernstige psychische aandoeningen.

Gelijktijdig gebruik van opioïden zoals buprenorfine en sedativa, zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen, kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dient het gelijktijdig voorschrijven met deze sedativa te worden voorbehouden aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Als wordt besloten om buprenorfine gelijktijdig met sedativa voor te schrijven, moet de laagste effectieve dosis worden gebruikt en moet de duur van de behandeling zo kort mogelijk zijn.

De patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit opzicht wordt het sterk aanbevolen om patiënten en hun verzorgers te informeren zodat ze op de hoogte zijn van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

#### Serotoninesyndroom

Gelijktijdige toediening van BuTrans en andere serotonerge middelen, zoals MAO-remmers, selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), serotonine-norepinefrine-heropnameremmers

(SNRI's) of tricyclische antidepressiva, kan leiden tot serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening (zie rubriek 4.5).

Als een gelijktijdige behandeling met andere serotonerge middelen klinisch gerechtvaardigd is, wordt geadviseerd de patiënt nauwlettend in de gaten te houden, met name bij aanvang van de behandeling en bij dosisverhogingen.

Mogelijke symptomen van serotoninesyndroom zijn een veranderde geestelijke toestand, autonome instabiliteit, neuromusculaire afwijkingen en/of gastro-intestinale symptomen.

Bij vermoeden van serotoninesyndroom moet dosisverlaging of stopzetting van de behandeling worden overwogen, afhankelijk van de ernst van de symptomen.

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

#### 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 BuTrans 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.

#### 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 BuTrans. Herhaaldelijk gebruik van BuTrans 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 BuTrans 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 BuTrans 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. Bij een beslissing om het gebruik van opioïden te staken, zie rubriek 4.4 'Langetermijn behandel-effecten en tolerantie'.

#### Onthoudingssyndroom

Een onthoudingssyndroom kan voorkomen bij het abrupt staken van de behandeling. Ontwenning (abstinentiesyndroom) is, als het optreedt, over het algemeen mild van aard, begint na 2 dagen en kan tot 2 weken duren. Ontwenningssverschijnselen kunnen zijn: agitatie, angst, nervositeit, slapeloosheid, hyperkinesie, tremor en gastro-intestinale stoornissen. Als een patiënt een behandeling met buprenorfine niet meer nodig heeft, wordt aangeraden om de dosis stapsgewijs te verminderen om ontwenningssverschijnselen te voorkomen. Toediening van buprenorfine aan personen die fysiek afhankelijk zijn van volledige  $\mu$ -opioïde agonisten, kan een onthoudingssyndroom veroorzaken, afhankelijk van de mate van fysieke afhankelijkheid en het moment van inname en dosis buprenorfine.

#### Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

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

#### Huidreacties op de plaats van toediening

Om de kans op huidreacties op de plaats van toediening tot een minimum te beperken is het van belang om de doseringsaanwijzingen op te volgen (zie rubriek 4.2).

Reacties op de plaats van toediening met BuTrans worden over het algemeen gekenmerkt door een milde tot matig ernstige 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 BuTrans.

Patiënten en hun verzorgers moeten gerichte instructies krijgen om de toedieningsplaatsen in de gaten te houden voor zulke reacties. Bij het vermoeden van allergische contactdermatitis moeten geschikte diagnostische testen worden uitgevoerd om vast te stellen of huidsensibilisatie heeft plaatsgevonden en om de oorzaak daarvan te bepalen (buprenorfine en/of andere onderdelen 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 BuTrans voorzichtig getitreerd worden, omdat een lagere dosering voldoende kan zijn bij deze patiënten.

BuTrans wordt niet aangeraden 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 drempel voor convulsies verlagen bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies.

Bij een ernstige met koorts gepaard gaande aandoening kan de snelheid van absorptie van buprenorfine uit BuTrans pleisters voor transdermaal gebruik toenemen.

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

#### Endocrien systeem

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

BuTrans mag niet worden gebruikt in hogere doseringen dan aanbevolen.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### *Effecten van andere werkzame bestanddelen 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 effectiviteit van buprenorfine.

Studies waarbij het gelijktijdig gebruik van BuTrans met de CYP3A4 remmer ketoconazol vergeleken werd met het gebruik van BuTrans alleen, vertoonden geen klinisch relevante verhogingen in de gemiddelde maximum (C<sub>max</sub>) of totale (AUC) blootstelling aan buprenorfine.

De interactie tussen buprenorfine en CYP3A4 enzym-inductoren is niet bestudeerd. Het gelijktijdig gebruik van BuTrans en enzym inductoren (bijv. fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne en

rifampicine) zou kunnen leiden tot een verhoogde klaring, wat zou kunnen resulteren in een verminderde effectiviteit.

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

#### *Farmacodynamische interacties*

BuTrans mag niet gelijktijdig met MAO-remmers worden gebruikt of wanneer MAO-remmers in de afgelopen 2 weken zijn gebruikt (zie rubriek 4.3).

Bij gebruik van BuTrans 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).

Andere geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel dempen: andere opioïd derivaten (analgetica en anti-hoest middelen met bijv. morfine, dextropropoxyfeen, codeïne, dextrometorfan of noscapine). Bepaalde antidepressiva, sedatieve H1-receptor antagonist, alcohol, anxiolytica, neuroleptica, clonidine en verwante stoffen. Deze combinaties versterken het dempende effect op het centraal zenuwstelsel.

Het gelijktijdige gebruik van BuTrans met andere middelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) kan resulteren in ademhalingsdepressie, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden (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

Sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepines of aanverwante geneesmiddelen verhogen bij gelijktijdig gebruik het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden vanwege een additief onderdrukkend effect op het centraal zenuwstelsel. De dosis en de duur van gelijktijdig gebruik moeten worden beperkt (zie rubriek 4.4). Dergelijke middelen zijn onder meer sedativa of hypnotica, algemene anesthetica, andere opioïde analgetica, fentothiazines, centraal werkende antiemetica, benzodiazepines en alcohol.

Bij typische analgetische doseringen functioneert buprenorfine als een volledige  $\mu$ -receptor agonist. In klinische studies met BuTrans werden patiënten overgezet van volledige  $\mu$ -agonist opioïden (tot 90 mg orale morfine of orale morfine-equivalenten per dag) naar BuTrans. Er werd geen abstinentie syndroom of opioïde ontweningsverschijnselen gerapporteerd tijdens de overschakeling (zie rubriek 4.4).

## **4.6 Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

### *Zwangerschap*

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

Tegen het eind van de zwangerschap kunnen hoge doseringen buprenorfine ademhalingsdepressie bij de neonat veroorzaken zelfs na een korte periode van gebruik. Langdurig gebruik van buprenorfine

gedurende de zwangerschap kan leiden tot het neonataal opioïde ontwenningssyndroom.

Daarom dient BuTrans niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt en bij vrouwen die zwanger kunnen raken en geen effectieve anticonceptie gebruiken, tenzij het mogelijke voordeel opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

#### *Borstvoeding*

Buprenorfine wordt uitgescheiden met de moedermelk bij de mens. Studies bij ratten hebben aangetoond dat buprenorfine de lactatie kan remmen. Beschikbare farmacodynamische en toxicologische gegevens in dieren tonen uitscheiding van buprenorfine in de melk (zie rubriek 5.3). Een risico voor pasgeborenen / zuigelingen kan niet worden uitgesloten. BuTrans moet met voorzichtigheid worden gebruikt gedurende de periode van borstvoeding.

#### *Vruchtbaarheid*

Gegevens over het effect van buprenorfine op de vruchtbaarheid bij de mens zijn niet beschikbaar. In een studie naar vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling bij mannelijke en vrouwelijke ratten werden geen effecten op de voortplantingsparameters gezien (zie rubriek 5.3).

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

BuTrans heeft grote invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Zelfs wanneer het volgens de aanwijzingen wordt gebruikt, kan BuTrans de reacties van de patiënt dermate beïnvloeden dat verkeersveiligheid en het vermogen om machines te bedienen verminderd kan zijn. Dit is met name het geval aan het begin van de behandeling en in samenhang met andere centraal werkende substanties waaronder alcohol, kalmerende middelen, sedativa en hypnotica. Een individuele aanbeveling dient door de arts te worden gegeven. Een algehele restrictie is niet nodig wanneer een stabiele dosering wordt gebruikt.

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

### **4.8 Bijwerkingen**

Ernstige bijwerkingen die mogelijk gerelateerd zijn aan het gebruik van BuTrans, zijn vergelijkbaar met bijwerkingen die zijn waargenomen met andere opioïde analgetica, inclusief ademhalingsdepressie (met name wanneer het gebruikt wordt met andere centraal dempende middelen) en hypotensie (zie rubriek 4.4).

De volgende bijwerkingen zijn opgetreden: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ , inclusief geïsoleerde gevallen) niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

#### *Immuunsysteemaandoeningen*

Soms: overgevoeligheid  
Zelden: anafylactische reactie  
Niet bekend: anafylactoïde reactie

#### *Voedings- en stofwisselingsstoornissen*

Vaak: anorexia  
Zelden: dehydratie

#### *Psychische stoornissen*

Vaak: verwarring, depressie, slapeloosheid, nerveusheid, angst  
Soms: affectabiliteit, slaapstoornissen, rusteloosheid, agitatie, euforische stemming, hallucinaties, verminderd libido, nachtmerries, agressie



Zelden: psychotische stoornissen  
Zeer zelden: geneesmiddel-afhankelijkheid (zie rubriek 4.4), stemmingswisselingen  
Niet bekend: depersonalisatie

#### *Zenuwstelselaandoeningen*

Zeer vaak: hoofdpijn, duizeligheid, sufheid  
Vaak: tremor  
Soms: sedatie, dysgeusie, dysartrie, hypo-esthesie, geheugenverlies, migraine, syncope, abnormale coördinatie, aandachtsstoornis, paresthesie  
Zelden: evenwichtsstoornis, spraakstoornis  
Zeer zelden: onvrijwillige spiertrekkingen  
Niet bekend: convulsies, slaapapneusyndroom, hyperalgesie

#### *Oogaandoeningen*

Soms: droge ogen, wazig zicht  
Zelden: visus stoornissen, ooglid oedeem, miosis

#### *Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen*

Soms: tinnitus, vertigo  
Zeer zelden: oorpijn

#### *Hartaandoeningen*

Soms: palpitaties, tachycardie  
Zelden: angina pectoris

#### *Bloedvataandoeningen*

Soms: hypotensie, circulatoire collaps, hypertensie, flushing  
Zelden: vasodilatatie, orthostatische hypotensie

#### *Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*

Vaak: dyspneu  
Soms: hoest, piepende ademhaling, de hik  
Zelden: ademhalingsdepressie, ademhalingsstilstand, verergering van astma, hyperventilatie, rhinitis

#### *Maagdarmstelselaandoeningen*

Zeer vaak: obstipatie, misselijkheid, braken  
Vaak: abdominale pijn, diarree, dyspepsie, droge mond  
Soms: flatulentie  
Zelden: dysfagie, ileus  
Niet bekend: diverticulitis

#### *Lever- en galwegaandoeningen*

Niet bekend: galkoliek

#### *Huid- of onderhuidaandoeningen*

Zeer vaak: pruritus, erythema  
Vaak: rash, zweten, exantheem  
Soms: droge huid, urticaria  
Zelden: gezichtsoedeem  
Zeer zelden: puisten, blaasjes  
Niet bekend: contactdermatitis, verkleuring van de toedieningsplaats

#### *Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen*

Vaak: spierzwakte  
Soms: myalgie, spierspasmen

*Nier- en urinewegaandoeningen*

Soms: urine incontinentie, urineretentie, moeite met beginnen met plassen

*Voortplantingsstelsel en borstaandoeningen*

Zelden: erectiestoornis, seksuele dysfunctie

*Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:*

Zeer vaak: toedieningsplaatsreacties<sup>1\*</sup>

Vaak: vermoeidheid, asthenie, perifeer oedeem

Soms: uitputting, pyrexie, rillingen, oedeem, ontweningsverschijnselen, pijn op de borst

Zelden: griepachtige verschijnselen

Niet bekend: neonataal geneesmiddelontweningsverschijnselen-syndroom, geneesmiddeltolerantie

*Onderzoeken:*

Soms: verhoogde alanine aminotransferase, gewichtsverlies

*Letsels en intoxicaties:*

Soms: accidentele verwonding (vallen)

<sup>1</sup> Waaronder vaak voorkomende verschijnselen en symptomen van contactdermatitis (irritatief of allergisch): erytheem, oedeem, pruritus, huiduitslag, vesikels, pijnlijk/brandend gevoel op de plaats van toediening.

\* In sommige gevallen zijn vertraagde lokale allergische reacties (allergische contactdermatitis) opgetreden met duidelijke ontstekingsverschijnselen. Mechanische verwondingen tijdens het weghalen 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, alsmede droge, dikke, schilferige huidlaesies, die sterk kunnen lijken op littekens. In dergelijke gevallen dient de behandeling met BuTrans te worden gestaakt (zie rubriek 4.3 en 4.4).

**Drugsverslaving**

Herhaaldelijk gebruik van BuTrans 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 kent een laag risico op lichamelijke afhankelijkheid. Na het staken van BuTrans, zijn ontweningsverschijnselen onwaarschijnlijk. Dit kan liggen aan de zeer langzame dissociatie van buprenorfine van de opioïd receptoren en de geleidelijke afname van de buprenorfine plasma concentraties (normaliter gedurende een periode van 30 uur na het verwijderen van de laatste pleister). Echter, na langdurig gebruik van BuTrans kunnen ontweningsverschijnselen zoals die optreden bij een opioïde onttrekking, niet geheel worden uitgesloten. Deze verschijnselen omvatten agitatie, angst, nervositeit, slapeloosheid, hyperkinesie, tremor en gastrointestinale verschijnselen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

**4.9 Overdosering**

*Symptomen*

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

*Behandeling*

Verwijder alle pleisters van de huid van de patiënt. Houd de luchtwegen open, ondersteun en bewaak de ademhaling al naar gelang de symptomen en onderhoud een adequate lichaamstemperatuur en vochtbalans. Zuurstof, intraveneuze vloeistoffen, vasopressoren en andere ondersteunende maatregelen dienen te worden genomen al naar gelang de symptomen.

Een specifieke opioïd-antagonist zoals naloxon kan de effecten van buprenorfine teniet doen, hoewel naloxon minder effectief kan zijn in het teniet doen van de effecten van buprenorfine dan bij andere  $\mu$ -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: opioïde analgetica  
ATC code: N02 AE01

Buprenorfine is een  $\mu$ -opioïde agonist, die functioneert als een volledige agonist met betrekking tot pijnstilling en een partiële agonist met betrekking tot zijn ademhalingsonderdrukkende werking. Het heeft ook een antagonistische werking op de kappa opioïd receptor.

#### Andere farmacologische effecten

*In-vitro*- en dierstudies wijzen op verschillende effecten van natuurlijke opioïden, zoals morfine, op componenten van het immuunsysteem; de klinische significantie van deze bevindingen is niet bekend. Of buprenorfine, een semisynthetische opioïde, immunologische effecten heeft die vergelijkbaar zijn met morfine, is niet bekend.

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

Werkzaamheid is aangetoond in zeven pivotale fase III onderzoeken die tot 12 weken duurden bij patiënten met niet-maligne pijn van verschillende oorzaken, waaronder patiënten met matige en ernstige osteoartritis en rugpijn. Met BuTrans werden significante afnamen van pijnscores gezien (ongeveer 3 punten op de B11-schaal) en een significante toename van pijncontrole vergeleken met placebo.

Een langtermijn open-label extensie studie is ook uitgevoerd bij patiënten met niet-maligne pijn. Met een chronische behandeling werd pijnstilling bereikt bij 63% van de patiënten gedurende 6 maanden, 39% van de patiënten gedurende 12 maanden en 13% van de patiënten gedurende 18 maanden en 6% van de patiënten gedurende 21 maanden. Circa 17% werden gestabiliseerd bij een dosis van 5 mg, 35% bij een dosis van 10 mg en 48% bij een dosis van 20 mg.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er zijn aanwijzingen voor een enterohepatische kringloop.

Studies in niet-drachtige en drachtige ratten tonen aan dat buprenorfine de bloed-hersen barrière en de placentale barrière passeert. Concentraties in de hersenen (die alleen onveranderd buprenorfine bevatten) na parenterale toediening waren 2 tot 3 maal hoger dan na orale toediening. Na intramusculaire en orale toediening blijkt buprenorfine te accumuleren in het foetale gastro-intestinale lumen – waarschijnlijk vanwege gal excretie, aangezien de enterohepatische kringloop nog niet volledig ontwikkeld is.

Iedere pleister geeft een vaste hoeveelheid buprenorfine af gedurende 7 dagen. Steady state wordt bereikt tijdens het dragen van de eerste pleister. Na het verwijderen van BuTrans, dalen de concentraties buprenorfine initieel met een snelheid van ongeveer 50% in de eerste 12 uur. Nadien bedroeg de gemiddelde halfwaarde-eliminatie-tijd die gerapporteerd werd, tussen de 30 en 45 uur.

#### *Absorptie*

Na het aanbrengen van BuTrans, diffundeert buprenorfine van de pleister door de huid. In klinisch-farmacologische studies met BuTrans 10 microgram/uur bedroeg de mediane tijd die het duurde om detecteerbare concentraties (25 picogram / ml) te bereiken ongeveer 17 uur. Analyse van de achtergebleven buprenorfine in pleisters na een 7 daags gebruik, laat zien dat 15% van de oorspronkelijke dosis is afgegeven. Een biologische beschikbaarheidsstudie, relatief ten opzichte van intraveneuze toediening, bevestigt dat deze hoeveelheid systemisch wordt opgenomen. Buprenorfine concentraties blijven relatief constant gedurende de 7 daagse applicatie.

#### *Toedieningsplaats*

Een studie bij gezonde vrijwilligers toonde aan dat het farmacokinetisch profiel van buprenorfine toegediend via een BuTrans 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 (midaxillaire lijn, 5° intercostale ruimte). De absorptie varieert in lichte mate afhankelijk van de plaats van toediening. De blootstelling is ten hoogste circa 26% hoger wanneer de pleister wordt aangebracht op de bovenrug ten opzichte van de zijkant van de borstkas.

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

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

#### *Distributie*

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

Bij studies met intraveneus buprenorfine is een groot verdelingsvolume waargenomen, dat erop wijst dat er uitgebreide verdeling plaatsvindt met buprenorfine. Bij een studie met intraveneus buprenorfine in gezonde vrijwilligers werd een verdelingsvolume van 430 liter gevonden bij steady-state, dat een groot verdelingsvolume en lipofiliteit van de actieve stof weergeeft.

Na intraveneuze toediening wordt buprenorfine en de metabolieten uitgescheiden in de gal, en binnen enkele minuten gedistribueerd naar de cerebrospinale vloeistof. Buprenorfine concentraties in de cerebrospinale vloeistof lijken ongeveer 15 tot 25% van de gelijktijdige plasma concentraties te bedragen.

#### *Biotransformatie en eliminatie*

Na aan het aanbrengen van de BuTrans pleister, is buprenorfine metabolisme in de huid verwaarloosbaar. Na transdermale toediening wordt buprenorfine geëlimineerd middels metabolisme in de lever met een daarop volgende uitscheiding van oplosbare metabolieten via de gal en de nieren. Lever metabolisme door CYP3A4 en UGT1A1/1A3 enzymen leidt tot 2 primaire metabolieten, respectievelijk norbuprenorfine en buprenorfine 3-O-glucuronide. Norbuprenorfine wordt geglucuronideerd voor eliminatie. Buprenorfine wordt ook uitgescheiden in de feces. Bij een studie met postoperatieve patiënten was de totale eliminatie van buprenorfine ongeveer 55 liter per uur.

Norbuprenorfine is de enige bekende actieve metaboliet van buprenorfine.

*Effect van buprenorfine op de farmacokinetiek van andere actieve bestanddelen*

Gebaseerd op in de resultaten van in vitro studies in humane microsomen en hepatocyten, heeft buprenorfine niet de potentie om het metabolisme te remmen dat wordt gekatalyseerd door de CYP450 enzymen CYP1A2, CYP2A6 en CYP3A4 bij concentraties die worden bereikt bij het gebruik van BuTrans 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**

*Vruchtbaarheid en ontwikkelingstoxiciteit*

Bij ratten behandeld met buprenorfine werden geen effecten op de vruchtbaarheid of algehele voortplantingsprestaties gezien. In embryo foetale ontwikkelingstoxiciteit studies uitgevoerd bij ratten en konijnen die buprenorfine gebruikten, werd geen embryo foetale toxiciteit gezien. In een pre- en post- natale studie naar ontwikkelingstoxiciteit bij ratten met buprenorfine was er mortaliteit onder de jongen, verminderd lichaamsgewicht van de jongen en gelijktijdig verminderde voedselconsumptie van de moeder en klinische symptomen.

*Genotoxiciteit*

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

*Carcinogeniteit*

Bij lange-termijn studies in ratten en muizen waren geen aanwijzingen voor enige carcinogene potentie die relevant is voor de mens.

*Systemische toxiciteit en dermale toxiciteit*

In toxiciteit studies met eenmalige en herhaalde toediening in ratten, konijnen, cavia's, honden en minivarkens, veroorzaakte BuTrans weinig tot geen systemische bijwerkingen, terwijl huidirritatie bij alle soorten werd waargenomen. Beschikbare toxicologische data geven geen aanwijzing voor een sensitiserende potentie van de hulpstoffen van de transdermale pleisters.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Adhesieve matrix (met buprenorfine):

[(Z)-Octadec-9-en-1-yl] (oleyl oleaat),

Povidon K90,

4-Oxopentanzuur (levuline zuur)

Copolymeer van acrylzuur / butylacrylaat / 2-ethylhexylacrylaat / vinyl-acetaat (5:15:75:5) (Durotak 387-2054) cross linked

Adhesieve matrix (zonder buprenorfine):

Copolymeer van acrylzuur / butylacrylaat / 2-ethylhexylacrylaat / vinyl-acetaat (5:15:75:5) (Durotak 387-2051), zonder cross-links

Scheidingsfolie tussen de adhesieve matrices met en zonder buprenorfine:

poly(ethyleentereftalaat) – folie

Deklaag:

poly(ethyleentereftalaat) – folie

Beschermingsfolie (aan de voorkant, op de adhesieve matrix die buprenorfine bevat) (dient te worden verwijderd voor aanbrengen van de pleister):

poly(ethyleentereftalaat) – folie, gesiliconiseerd, aan één zijde bekleed met aluminium.

### **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**

Verzegeld, moeilijk door kinderen te openen sachet, bestaande uit identieke boven- en onderlagen van thermisch afgedicht laminaat, bestaande (van buiten naar binnen) uit papier, PET, polyethyleen-copolymeer, aluminium en poly(acrylzuur co-ethyleen).

Verpakkingsgrootten: 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10 en 12 transdermale pleisters.  
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Instructies voor gebruik en verwerking**

De pleister dient niet te worden gebruikt als het zegel is verbroken.

Na gebruik:

Bij het verwisselen van de pleister, dient de gebruikte pleister te worden verwijderd, de plaklaag op elkaar gevouwen te worden en de pleister veilig te worden weggegooid, buiten het zicht en het bereik van kinderen.

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

Mundipharma Pharmaceuticals B.V.  
Leusderend 16  
3832 RC Leusden

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

BuTrans 5 microgram/uur 7 dagen: RVG 100975  
BuTrans 10 microgram/uur 7 dagen: RVG 100978  
BuTrans 20 microgram/uur 7 dagen: RVG 100979

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 december 2008

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.2, 4.4, 4.5 en 4.8: 29 november 2024