

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Transtec 35 µg/uur 4 dagen, pleister voor transdermaal gebruik
Transtec 52,5 µg/uur 4 dagen, pleister voor transdermaal gebruik
Transtec 70 µg/uur 4 dagen, pleister voor transdermaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Transtec 35 µg/uur 4 dagen:
Eén pleister voor transdermaal gebruik bevat 20 mg buprenorfine.
Oppervlakte met werkzaam bestanddeel: 25 cm².
Nominale afgiftesnelheid: 35 microgram buprenorfine per uur (gedurende een periode van 96 uur).

Transtec 52,5 µg/uur 4 dagen:
Eén pleister voor transdermaal gebruik bevat 30 mg buprenorfine.
Oppervlakte met werkzaam bestanddeel: 37,5 cm².
Nominale afgiftesnelheid: 52,5 microgram buprenorfine per uur (gedurende een periode van 96 uur).

Transtec 70 µg/uur 4 dagen:
Eén pleister voor transdermaal gebruik bevat 40 mg buprenorfine.
Oppervlakte met werkzaam bestanddeel: 50 cm².
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.

Huidkleurige matrixpleister met afgeronde hoeken bedrukt met
"Transtec 35 µg/h, buprenorphinum 20 mg"
"Transtec 52.5 µg/h, buprenorphinum 30 mg"
"Transtec 70 µg/h, buprenorphinum 40 mg"

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ernstige chronische pijn die niet reageert op een behandeling van niet-opioïde analgetica.

Transtec is niet geschikt voor de behandeling van acute pijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering:

Patiënten ouder dan 18 jaar

Behandeldoelen en stopzetting

Voordat de behandeling met Transtec 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 Transtec nodig heeft, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om ontweningsverschijnselen te voorkomen. Bij gebrek aan adequate pijnbeheersing moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van hyperalgesie, tolerantie en progressie van de onderliggende ziekte (zie rubriek 4.4).

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: Transtec 35 µg/uur 4 dagen, Transtec 52,5 µg/uur 4 dagen en Transtec 70 µg/uur 4 dagen.

Keuze van de startdosis

Patiënten die niet eerder met analgetica zijn behandeld, moeten beginnen met de laagst gedoseerde pleister (Transtec 35 µg/uur).

Patiënten die voorbehandeld werden met een niet-opioïde analgeticum of een zwak opioïde zoals bijvoorbeeld tramadol, moeten ook beginnen met de laagste dosering Transtec van 35 µg/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 3 volgens de WHO-ladder) op Transtec 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 ook bij rotatie van een sterk opioïde aanbevolen te starten met de pleister met de laagste sterkte (Transtec 35 µg/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 120 mg orale morfine of hoger, de behandeling kunnen starten met Transtec 52,5 µg/uur of hoger (zie ook rubriek 5.1).

Om pijn te voorkomen, moeten er voldoende aanvullende immediate-release analgetica beschikbaar worden gesteld tijdens de dosistitratie.

Na de toediening van de eerste Transtec pleister stijgen de serumconcentraties van buprenorfine geleidelijk, omdat buprenorfine door de huid heen moet diffunderen. Een snelle intrede van het effect is dan ook onwaarschijnlijk. Een eerste evaluatie van het analgetisch effect kan pas na 24 uur worden uitgevoerd. Eventueel voorafgaande analgetische medicatie dient in dezelfde dosis te worden voortgezet gedurende de eerste 12 uur na overschakeling op Transtec, met uitzondering van andere transdermale opioïde pleisters die onmiddellijk gestopt moeten worden bij overstap naar Transtec. Bij overstap van orale analgetica wordt gedurende de volgende 12 uur aangeraden noodmedicatie, in de vorm van immediate release-analgetica, beschikbaar te houden naar behoefte van de individuele patiënt.

Dosistitratie en onderhoudsbehandeling

De Transtec 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 maandagavond en vrijdagochtend. De dosis 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 Transtec met dezelfde dosis, hetzij door over te gaan op een pleister van de volgende sterkte. Tegelijkertijd mogen niet meer dan 2 pleisters, ongeacht de pleistersterkte, worden aangebracht.

Voor het gebruik van de volgende sterkte Transtec pleister, moet rekening worden gehouden met de hoeveelheid van alle opioïden die eventueel naast de eerder gebruikte Transtec 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 één tot twee sublinguale tabletten met 0,2 mg buprenorfine gebruiken. Als regelmatige toevoeging van 0,4-0,6 mg sublinguaal buprenorfine noodzakelijk blijkt, dient er overgegaan te worden op de volgende pleistersterkte.

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

Pediatrische patiënten

Aangezien Transtec niet is onderzocht bij patiënten jonger dan 18 jaar, wordt gebruik van dit geneesmiddel bij patiënten jonger dan 18 jaar niet aangeraden.

Ouderen

Het is aan te raden dat ouderen behandeld worden volgens het start low-go slow principe.

Patiënten met nierfunctiestoornissen

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

Patiënten met leverfunctiestoornissen

Buprenorfine wordt door de lever gemetaboliseerd. Het effect van leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van buprenorfine is onbekend. De intensiteit en de duur van de werking kan beïnvloed zijn bij patiënten met leverfunctiestoornissen. Als gevolg daarvan moet de dosering bij patiënten met leverfunctiestoornissen individueel worden vastgesteld en moeten de patiënten zorgvuldig gecontroleerd worden gedurende het gebruik van Transtec (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Transtec 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 toediening 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 en de dag dat een pleister wordt aangebracht.

De huid moet voor het aanbrengen volledig droog zijn. Transtec 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. Hij mag echter niet worden blootgesteld aan overmatige warmte (b.v. sauna, infrarode bestraling).

Elke pleister Transtec moet continu worden gedragen gedurende maximaal 96 uur. Na het verwijderen van de vorige pleister, moet een nieuwe pleister Transtec op een andere plaats van de huid worden aangebracht. Tenminste 2 toedieningscycli (1 week) moeten verlopen alvorens een nieuwe pleister op hetzelfde huidgedeelte wordt aangebracht.

Duur van de toediening

Transtec mag niet langer worden gebruikt dan noodzakelijk. Wanneer, als gevolg van de aard en ernst van de ziekte, langdurige pijnbestrijding met Transtec nodig is moet regelmatig en zorgvuldig gecontroleerd worden (zodanig door het onderbreken van de behandeling) of, en in welke mate, een verdere behandeling nodig is.

Stopzetten van het gebruik van de Transtec pleister

Na het verwijderen van de Transtec 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 Transtec gevolgd gaat worden door andere opioïden. Over het algemeen mag een volgend opioïd pas 24 uur na het verwijderen van de laatste Transtec pleister worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

Transtec is gecontra-indiceerd bij:

- bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één 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 lijdend aan myasthenia gravis.
- patiënten lijdend aan delirium tremens.

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 Transtec alleen met buitengewone voorzichtigheid worden gebruikt (zie rubriek 4.3).

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 (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van Transtec en andere opioïden, anesthetica, hypnotica, sedativa, antidepressiva, neuroleptica en in het algemeen middelen die de ademhaling en het centrale zenuwstelsel onderdrukken kan de effecten op het centrale zenuwstelsel versterken (zie rubriek 4.5).

In sommige gevallen kunnen vertraagde allergische reacties optreden met ontstekingsverschijnselen (zie rubriek 4.3 en 4.8). In dergelijke gevallen dient de behandeling met Transtec te worden gestopt.

Buprenorfine heeft een aanzienlijk kleiner gevaar voor afhankelijkheid dan zuivere opioïd-agonisten. In studies met Transtec bij gezonde vrijwilligers en patiënten werden geen ontwenningverschijnselen waargenomen. Na langdurig gebruik van Transtec kunnen ontwenningverschijnselen, vergelijkbaar met de symptomen na onttrekking van opioïden, echter niet geheel worden uitgesloten (zie ook rubriek 4.8). Deze symptomen zijn: agitatie, angst, nervositeit, slapeloosheid, hyperkinesie, tremor en gastro-intestinale stoornissen.

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 Transtec. Herhaaldelijk gebruik van Transtec 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 Transtec 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 middelenmisbruikstoornissen (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 Transtec 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.

Buprenorfine wordt gemetaboliseerd in de lever. De intensiteit en duur van het effect kan veranderd zijn bij patiënten met leverfunctiestoornissen. Daarom moet de dosering bij patiënten met leverfunctiestoornissen individueel worden vastgesteld en moeten met name patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen zorgvuldig gecontroleerd worden gedurende de behandeling met Transtec.

Risico's gerelateerd aan gelijktijdig gebruik van kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of aanverwante stoffen

Gelijktijdig gebruik van TRANSTEC en kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of aanverwante stoffen kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's moet het

gelijktijdig voorschrijven van deze kalmerende geneesmiddelen worden voorbehouden aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Indien besloten wordt om TRANSTEC gelijktijdig met kalmerende geneesmiddelen voor te schrijven, dan moet de laagste effectieve dosis gebruikt worden en moet de duur van de gelijktijdige behandeling zo kort mogelijk zijn.

De patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. Het wordt dan ook sterk aanbevolen om patiënten en hun verzorgers te informeren over 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 dosisafhankelijke wijze. Overweeg bij patiënten met CSA om de totale opioïdendosering te verlagen.

Serotoninesyndroom

Gelijktijdige toediening van Transtec en andere serotonerge middelen, zoals 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.

Pediatrische patiënten

Aangezien Transtec niet werd onderzocht bij patiënten jonger dan 18 jaar, kan het gebruik van dit geneesmiddel bij patiënten jonger dan 18 jaar niet worden aanbevolen.

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 Transtec. Daarom moet tijdens de behandeling met Transtec van patiënten met koorts of met een verhoogde huidtemperatuur door een andere oorzaak rekening gehouden worden met een toegenomen kans op opioïdreacties.

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 Transtec kunnen niet uitgesloten worden (zie ook rubriek 4.3).

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

Bij gebruik van Transtec is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van:

- serotonerge geneesmiddelen zoals 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).

Buprenorfine wordt voornamelijk gemetaboliseerd door glucuronidatie en in mindere mate (ongeveer 30%) door CYP3A4.

CYP3A4-remmers: Een studie naar de interactie tussen buprenorfine en ketoconazol (een krachtige CYP3A4-remmer) heeft een verhoging aangetoond van de C_{max} en AUC-waarden van buprenorfine (ongeveer 70%, respectievelijk 50%) en in mindere mate van norbuprenorfine. Daarom dienen patiënten die met Transtec behandeld worden, nauwgezet gecontroleerd te worden, en in geval van gelijktijdige toediening met krachtige CYP3A4-remmers (bv. proteaseremmers zoals ritonavir, nefinavir, indinavir of antifungale stoffen van het azole-type zoals ketoconazol of itraconazol) kan een dosisvermindering bij Transtec nodig blijken.

CYP3A4-inductoren: De interactie tussen buprenorfine en CYP3A4-inductoren is niet onderzocht. Daarom wordt aangeraden om patiënten die Transtec gebruiken, nauwgezet te controleren indien ze inductoren (b.v. fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne, rifampicine) gelijktijdig krijgen toegediend.

Kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of aanverwante stoffen

Het gelijktijdig gebruik van TRANSTEC met kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of aanverwante stoffen verhogen het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden door het bijkomende dempende effect op het CZS. De dosis TRANSTEC en de duur van het gelijktijdige gebruik moeten worden beperkt (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.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Beperkte gegevens over het gebruik van buprenorfine in de zwangerschap bij de mens laten geen verhoogd risico op congenitale afwijkingen zien. Gegevens uit dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Buprenorfine passeert de placenta. Bij toediening vlak voor de partus kan buprenorfine ademhalingsdepressie bij de neonat veroorzaken. Wanneer opioïden langdurige tot aan de partus gebruikt worden kunnen ontweningsverschijnselen bij de neonat optreden.

Buprenorfine dient bij voorkeur niet in de zwangerschap gebruikt te worden, tenzij de noodzaak hiervan door de behandelend arts anders wordt ingeschat.

Borstvoeding

Buprenorfine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Buprenorfine is mogelijk in staat de melkproductie te remmen.

In verband met mogelijke ademhalingsdepressie wordt het geven van borstvoeding ontraden.

Vruchtbaarheid

Het effect van buprenorfine op de menselijke vruchtbaarheid is onbekend. Buprenorfine had geen invloed op de vruchtbaarheid bij dierproeven (zie rubriek 5.3).

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

Transtec heeft een belangrijke invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Ook bij gebruik volgens de instructies kan Transtec 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 Transtec tegelijkertijd wordt gebruikt met andere centraal werkende stoffen waaronder alcohol, anxiolytica, sedativa en hypnotica. Patiënten op wie dit betrekking heeft mogen niet autorijden of machines bedienen tijdens gebruik van Transtec, tot tenminste 24 uur na verwijdering van de pleister. Patiënten gestabiliseerd op een bepaalde dosering hoeven niet noodzakelijkerwijs te worden beperkt als symptomen van intoxicatie niet aanwezig zijn.

Een individuele aanbeveling op dit terrein dient door de arts te worden gegeven.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden gemeld na toedienen van transdermaal buprenorfine in klinische studies en bij post marketing surveillance.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak: $\geq 10\%$

Vaak: $\geq 1\%$; $< 10\%$

Soms: $\geq 0,1\%$; $< 1\%$

Zelden: $\geq 0,01\%$; $< 0,1\%$

Zeer zelden: $< 0,01\%$

Niet bekend: Frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

a) De meest gebruikelijk gemelde systemische bijwerkingen waren misselijkheid en braken.
De meest gebruikelijk gemelde lokale bijwerkingen waren erytheem en pruritus.

b)

Immuunsysteemaandoeningen:

Zeer zelden: gegeneraliseerde allergische reacties (anafylactische shock)*

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Zelden: verlies van eetlust

Psychische stoornissen:

Soms: verwardheid, slaapstoornissen, rusteloosheid

Zelden: psychotomimetische effecten (bijv. hallucinaties, angst, nachtmerries), verminderde libido

Zeer zelden: afhankelijkheid, stemmingsveranderingen

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: duizeligheid, hoofdpijn

Soms: sedatie, slaperigheid

Zelden: verminderde concentratie, spraakstoornissen, gevoelloosheid, evenwichtsstoornissen, paresthesie (bijv. prikkelend of brandend gevoel op de huid)

Zeer zelden: fasciculaties, smaakstoornis

Oogaandoeningen:

Zelden: gezichtsstoornissen, wazig zicht, oedeem van het ooglid

Zeer zelden: miosis

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

Zeer zelden: oorpijn

Hart- en bloedvataandoeningen:

Soms: problemen met de bloedsomloop (zoals hypotensie)

Zelden: opvliegers, circulatoire collaps

Zeer zelden: tachycardie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Vaak: dyspnoe

Zelden: respiratoire depressie

Zeer zelden: hyperventilatie, hikken

Maagdarmstelselaandoeningen:

Zeer vaak: misselijkheid

Vaak: braken, constipatie

Soms: droge mond
Zelden: pyrosis
Zeer zelden: kokhalzen

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zeer vaak: erytheem, pruritus
Vaak: exantheem, diaforese
Soms: huiduitslag
Zelden: urticaria
Zeer zelden: puisten, blaasjes
Niet bekend: contactdermatitis, verkleuring van de toedieningsplaats

Nier- en urinewegaandoeningen:

Soms: urineretentie, mictiestoornissen

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Zelden: verminderde erectie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: oedeem, vermoeidheid
Soms: uitputting
Zelden: ontwenningverschijnselen*, reacties op de toedieningsplaats
Zeer zelden: thoracale pijn

* zie sectie c)

- c) In sommige gevallen kunnen vertraagde allergische reacties optreden met ontstekingsverschijnselen (b.v. contact dermatitis, zie rubriek 4.3). In dergelijke gevallen dient de behandeling met Transtec te worden gestopt.

Drugsverslaving

Herhaaldelijk gebruik van Transtec 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 Transtec zijn ontwenningverschijnselen 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 Transtec pleister kunnen ontwenningverschijnselen, 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 Transtec 70 µg/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 (opioiden). Deze zijn: ademhalingsdepressie, sedatie, slaperigheid, misselijkheid, braken, cardiovasculaire collaps en uitgesproken miosis.

Behandeling

Gebruikelijke noodmaatregelen zijn van toepassing. Houd de luchtwegen open en onderhoud de ademhaling en de bloedcirculatie, 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 i.v. 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: Opioiden
ATC code: N02 AE (01)

Buprenorfine is een opioïd-agonist/antagonist die zich aan de μ - en κ -receptoren in de hersenen bindt. Vanwege zijn partiële opioïd-agonistische werking heeft buprenorfine een brede veiligheidsmarge, hetgeen de onderdrukkende effecten – vooral op de cardio-respiratoire functies – beperkt.

Voor wat betreft analgetische effecten wordt buprenorfine beschreven als een pure μ -receptor-agonist bij typisch analgetische doses. Deze doses leiden tot buprenorfine blootstellingen die vergelijkbaar zijn met of groter zijn dan die van Transtec 35, 52,5 en 70 $\mu\text{g}/\text{uur}$ transdermale pleisters. In klinische studies werden patiënten die volledige μ -agonist opioïden ontvingen (tot 150 mg oraal morfine of oraal morfine-equivalenten per dag) omgezet naar transdermaal buprenorfine 35, 52,5 en 70 $\mu\text{g}/\text{uur}$. Conversie van fentanyl, morfine, oxycodone hydromorfone of andere volledige μ -agonisten naar transdermaal buprenorfine leidde tot een continue of verbeterde analgesie.

De relatieve potentie van buprenorfine is in literatuur als volgt beschreven:
Transdermaal buprenorfine verhoudt zich ten opzichte van orale morfine in een ratio van naar schatting 1 : 75 - 115 (gebaseerd op studies met meervoudige doseringen en chronische pijn).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

a) 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 faeces uitgescheiden en 1/3 wordt als conjugaat van onveranderd of gedealkyleerd buprenorfine met de urine uitgescheiden. Er is bewijs van enterohepatische hercirculatie.

Buprenorfine wordt niet via dialyse uitgescheiden.

Studies bij niet-drachtige en drachtige ratten hebben aangetoond dat buprenorfine door de bloed-hersenbarrière 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 i.m. of orale toediening blijkt buprenorfine te accumuleren in het foetale gastrointestinale lumen, vermoedelijk als gevolg van gal-excretie, aangezien de entero-hepatische cyclus nog niet volledig ontwikkeld is.

b) Eigenschappen van Transtec bij gezonde vrijwilligers

Na het aanbrengen van Transtec 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 Transtec 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 de Transtec 35 µg/uur transdermale pleister 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 Transtec 35 µg/uur en Transtec 70 µg/uur aangebracht in een cross-over design. In deze studie is voor de verschillende sterkten dosisproportionaliteit aangetoond.

Na het verwijderen van de Transtec pleister 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 de mutagene eigenschappen van buprenorfine wezen niet op enige klinisch relevante effecten.

Lange-termijnstudies 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 bestanddelen van de pleisters voor transdermaal gebruik.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Adhesieve matrix (met buprenorfine): oleyloleaat, povidon K90, levulinezuur, copolymeer van acrylzuur/butylacrylaat/2-ethylhexylacrylaat/vinyl-acetaat.

Adhesieve matrix (zonder buprenorfine): copolymeer van acrylzuur/butylacrylaat/2-ethylhexylacrylaat/vinyl-acetaat.

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

Deklaag: polyethyleentereftalaat-weefsel

Beschermingsfolie (dient te worden verwijderd voor aanbrengen van de pleister): polyethyleentereftalaat-folie, gesiliconiseerd, aan één zijde bekleed met aluminium.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type verpakking:

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

Verpakkingsgroottes:

De verpakkingen bevatten 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 20 of 24 individueel verpakte pleisters.
Niet alle genoemde verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Grünenthal B.V., De Corridor 21K, 3621 ZA Breukelen

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

Transec 35 µg/uur 4 dagen: RVG 32909
Transec 52,5 µg/uur 4 dagen: RVG 32910
Transec 70 µg/uur 4 dagen: RVG 32911

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING / HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

5 januari 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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