

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
Transtec 35 microgram/u / 52,5 microgram/u / 70 microgram/u, pleister voor transdermaal gebruik

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Transtec 35 microgram/u pleister voor transdermaal gebruik
Transtec 52,5 microgram/u pleister voor transdermaal gebruik
Transtec 70 microgram/u pleister voor transdermaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Transtec 35 microgram/u pleister voor transdermaal gebruik:
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 microgram/u pleister voor transdermaal gebruik:
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 microgram/u pleister voor transdermaal gebruik:
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 de hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Pleister voor transdermaal gebruik
Huidkleurige pleister voor transdermaal gebruik met afgeronde hoeken, als volgt gemerkt:
Transtec 35 microgram/u, buprenorphinum 20 mg
Transtec 52,5 microgram/u, buprenorphinum 30 mg
Transtec 70 microgram/u, buprenorphinum 40 mg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Matige tot ernstige kankerpijn en ernstige pijn die niet reageert op een behandeling met 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

De dosering van Transtec moet aangepast worden aan de toestand van de individuele patiënt (intensiteit van de pijn, lijden, individuele reactie). De laagst mogelijke dosering die een adequate pijnverlichting geeft, moet worden toegediend. Drie verschillende sterktes van pleisters voor transdermaal gebruik zijn beschikbaar om dergelijke aangepaste behandeling te voorzien: Transtec 35 microgram/u, Transtec 52,5 microgram/u en Transtec 70 microgram/u.

Keuze van de startdosis: patiënten die niet eerder met analgetica zijn behandeld, moeten beginnen met de laagst gedoseerde pleister voor transdermaal gebruik (Transtec 35 microgram/u). Patiënten die eerder een analgeticum gekregen hebben van trap I volgens de WGO (niet-opioïd) of van trap II (zwak opioïd), moeten ook beginnen met Transtec 35 microgram/u. Volgens de aanbevelingen van de WGO kan de toediening van een niet-opioïd analgeticum worden voortgezet, afhankelijk van de algemene medische toestand van de patiënt.

Bij het overschakelen van een trap III-analgeticum (sterk opioïd) op Transtec en bij het kiezen van de startdosis van de pleister voor transdermaal gebruik, moet rekening worden gehouden met de aard van de vorige medicatie, de toediening en de gemiddelde dagelijkse dosis hiervan, om het terugkeren van de pijn te vermijden. Over het algemeen is het raadzaam om de dosis individueel te bepalen door te starten met de pleister voor transdermaal gebruik met de laagste sterkte (Transtec 35 microgram/u). Klinische ervaring heeft aangetoond dat patiënten die voordien behandeld werden met hogere dagelijkse doses van een sterk opioïd (een dosis die overeenkomt met ongeveer 120 mg orale morfine) de behandeling kunnen starten met de pleister voor transdermaal gebruik met één hogere sterkte (zie ook rubriek 5.1).

Om een individuele dosisaanpassing toe te laten binnen de nodige tijdspanne, moeten voldoende aanvullende analgetica met onmiddellijke afgifte beschikbaar zijn gedurende de dosistitratie.

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

Na de toediening van de eerste Transtec pleister voor transdermaal gebruik stijgen de serumconcentraties van buprenorfine langzaam, zowel bij patiënten die eerder met analgetica werden behandeld als bij patiënten bij wie dit niet het geval was. Aanvankelijk is een snelle intrede van het effect dan ook onwaarschijnlijk. Bijgevolg mag een eerste evaluatie van het analgetisch effect pas na 24 uur worden uitgevoerd.

De voorafgaande analgetische medicatie (met uitzondering van transdermale opioïden) zou in dezelfde dosis gegeven moeten worden gedurende de eerste 12 uren na de overschakeling op Transtec en de gepaste noodmedicatie die nodig is gedurende de volgende 12 uren.

Dosistitratie en onderhoudsbehandeling

Transtec moet ten laatste na 96 uur (4 dagen) vervangen worden. Omwille van het gebruiksgemak kan de pleister voor transdermaal gebruik twee keer per week op regelmatige tijdstippen vervangen worden, bv. altijd op maandagochtend en donderdagavond. De dosis moet individueel getitreerd worden tot een analgetisch effect is bereikt. Als de pijnstilling aan het eind van de initiële toepassingsperiode onvoldoende is, kan de dosis verhoogd worden, hetzij door het aanbrengen van meer dan één pleister voor transdermaal gebruik van dezelfde sterkte, hetzij door over te gaan op de volgende sterkte van de pleister voor transdermaal gebruik. Tezelfdertijd mogen nooit meer dan 2 pleisters voor transdermaal gebruik, ongeacht de sterkte, aangebracht worden.

Vóór het gebruik van de volgende sterkte van Transtec, moet rekening worden gehouden met de hoeveelheid totale opioïden toegediend samen met de vorige pleister voor transdermaal gebruik, d.w.z. met de vereiste totale hoeveelheid opioïden. De dosering moet daaraan aangepast worden.

Patiënten bij wie een aanvullende pijnstiller vereist is tijdens de onderhoudsbehandeling (bv. voor doorbraakpijn), mogen naast de pleister voor transdermaal gebruik bijvoorbeeld één tot twee sublinguale tabletten met 0,2 mg buprenorfine elke 24 uur gebruiken. Als de regelmatige aanvulling van 0,4-0,6 mg sublinguaal buprenorfine noodzakelijk is, moet de volgende sterkte gebruikt worden.

Pediatrische patiënten

Aangezien geen studies met Transtec zijn uitgevoerd bij patiënten jonger dan 18 jaar, wordt het gebruik hiervan bij deze patiënten afgeraden.

Ouderen

Voor oudere patiënten is geen dosisaanpassing van Transtec nodig.

Patiënten met nierfunctiestoornissen

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

Patiënten met leverfunctiestoornissen

Buprenorfine wordt gemetaboliseerd door de lever. De intensiteit en de duur van de werking kan beïnvloed worden bij patiënten met leverfunctiestoornissen. Als gevolg daarvan moeten patiënten met leverfunctiestoornissen zorgvuldig gevolgd worden gedurende behandeling met Transtec.

Wijze van toediening

Transtec moet aangebracht worden op een niet-geïrriteerde, gereinigde huid, op een on-behaard effen lichaamsoppervlak, maar niet op delen van de huid met grote littekens. Plaatsen die de voorkeur hebben op het bovenlichaam zijn: bovenkant rug of onder 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 de kleefkracht van de pleister voor transdermaal gebruik op het huidgedeelte voor gebruik van Transtec zouden kunnen beïnvloeden, mogen niet worden gebruikt.

De huid moet voor het aanbrengen volledig droog zijn. Transtec moet onmiddellijk na verwijdering uit het zakje aangebracht worden. Na verwijdering van de afgiftebeschermingsfolie, moet de pleister voor transdermaal gebruik met de handpalm gedurende ongeveer 30 sec. stevig op de huid worden aangedrukt. De pleister voor transdermaal gebruik zal niet beïnvloed worden door baden, douchen of zwemmen. Hij mag evenwel niet worden blootgesteld aan overmatige warmte (bv. sauna, infrarode bestraling).

Transtec moet continu gedragen worden tot maximaal 4 dagen. Na het verwijderen van de vorige pleister voor transdermaal gebruik, moet een nieuwe Transtec pleister voor transdermaal gebruik op een andere huidzone worden aangebracht. Ten minste één week moet voorbij zijn alvorens een nieuwe pleister voor transdermaal gebruik op hetzelfde huidgedeelte wordt aangebracht.

Duur van de toediening

Transtec mag in geen geval langer dan absoluut noodzakelijk gebruikt worden. Wanneer langdurige pijnbestrijding met Transtec nodig is, als gevolg van de aard en ernst van de ziekte, moet er regelmatig en zorgvuldig gecontroleerd worden (indien nodig met onderbrekingen in de behandeling) om na te gaan of er, en in welke mate, een verdere behandeling nodig is.

Stopzetten van het gebruik van de Transtec pleister

Na het verwijderen van Transtec nemen de serumconcentraties van buprenorfine geleidelijk af zodat het analgetisch effect nog gedurende een zekere tijd behouden blijft. Hiermee moet rekening worden gehouden als de behandeling met Transtec gevolgd moet worden door andere opioïden. Als algemene regel mag een volgend opioïd niet worden toegediend binnen de 24 uur na het verwijderen van Transtec. Op dit ogenblik is slechts beperkte informatie beschikbaar over de aanvangsdosis bij toediening van andere opioïden na stopzetting van de behandeling met de Transtec.

4.3 Contra-indicaties

Transtec is tegenaangewezen bij:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Opioïd-afhankelijke patiënten of bij de behandeling van de ontwenningsverschijnselen van narcotica;
- Omstandigheden waarbij het ademhalingscentrum en de ademhalingsfunctie ernstig verminderd zijn of waarbij dit zou kunnen optreden;
- Patiënten die behandeld worden met MAO-remmers of die deze middelen in de laatste twee weken hebben gebruikt (zie rubriek 4.5);
- Patiënten lijdend aan myasthenia gravis;
- Patiënten lijdend aan delirium tremens;
- Zwangerschap (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

In geval van een acute intoxicatie met alcohol, convulsieve stoornissen, 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.

Buprenorfine kan soms ademhalingsdepressie veroorzaken. Om die reden is voorzichtigheid geboden bij behandeling van patiënten met een verminderde ademhalingsfunctie of bij patiënten die geneesmiddelen krijgen die ademhalingsdepressie kunnen veroorzaken.

Het gevaar voor afhankelijkheid is met buprenorfine aanzienlijk lager dan met zuivere opioïdagonisten. In studies met Transtec bij gezonde vrijwilligers en patiënten werden geen ontwenningsverschijnselen waargenomen. Na langdurig gebruik van Transtec kunnen ontwenningsverschijnselen, vergelijkbaar met de symptomen na onttrekking van opioïden, echter niet geheel worden uitgesloten (zie rubriek 4.8). Deze symptomen zijn: agitatie, angst, nervositeit, slapeloosheid, hyperkinesie, tremor en gastro-intestinale stoornissen. Bij patiënten met misbruik van opioïden kan substitutie met buprenorfine ontwenningsverschijnselen voorkomen. Dit heeft geleid tot een zeker misbruik van buprenorfine en voorzichtigheid is noodzakelijk bij het voorschrijven aan patiënten met een vermoeden van problemen met drugsmisbruik.

Buprenorfine wordt gemetaboliseerd in de lever. De intensiteit en duur van het effect kunnen veranderd zijn bij patiënten met leverfunctiestoornissen. Daarom moeten dergelijke patiënten zorgvuldig gecontroleerd worden gedurende de behandeling met Transtec.

Athleten moeten zich ervan bewust zijn dat dit geneesmiddel een positieve reactie kan veroorzaken bij sportieve doping controle testen.

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 externe hitte kunnen de permeabiliteit van de huid vergroten. Theoretisch gezien, kunnen in dergelijke situaties de serumconcentraties van buprenorfine toenemen gedurende de behandeling met Transtec. Bij behandeling met Transtec van patiënten met koorts of met een, wegens andere oorzaken, verhoogde huidtemperatuur moet 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 vóór de toediening van het opioïd pethidine zijn levensbedreigende interacties waargenomen met betrekking tot het centrale zenuwstelsel, de ademhalings- en de cardiovasculaire functies. Dezelfde interacties tussen MAO-remmers en Transtec kunnen niet uitgesloten worden (zie rubriek 4.3).

Als Transtec wordt toegediend samen met andere opioïden, anesthetica, hypnotica, sedativa, antidepressiva, neuroleptica en in het algemeen geneesmiddelen die de ademhaling en het centrale zenuwstelsel onderdrukken, kunnen de effecten op het centrale zenuwstelsel versterkt zijn. 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).

Samen toegediend met inhibitoren of met inductoren van CYP 3A4 kan de werkzaamheid van Transtec verhogen (inhibitoren) of verminderen (inductoren).

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).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van Transtec bij zwangere vrouwen. Studies bij dieren toonden reproductieve toxiciteit aan (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico bij mensen is niet gekend.

Tegen het einde van de zwangerschap kunnen hoge doses buprenorfine een ademhalingsdepressie bij de neonat induceren, zelfs na een korte periode van toediening. Langdurige toediening van buprenorfine in de laatste 3 maanden van de zwangerschap kan bij de neonat tot een ontwenningsyndroom leiden.

Transtec is dan ook tegenaangewezen tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Buprenorfine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bij ratten werd aangetoond dat buprenorfine de melkproductie afremt.

Transtec mag niet gebruikt worden gedurende de borstvoeding.

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 grote invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Zelfs wanneer Transtec gebruikt wordt volgens de aanwijzingen, kan Transtec het reactievermogen van de patiënt dusdanig beïnvloeden dat veiligheid op de weg en het vermogen tot het bedienen van machines in het gedrang komen.

Dit geldt vooral bij het begin van de behandeling en bij verandering van de dosering en wanneer Transtec gelijktijdig wordt toegediend met centraal werkende stoffen waaronder alcohol, tranquillizers, sedativa en hypnotica.

Patiënten die dit ondervinden (vb: duizeligheid, slaperigheid, trauwel of dubbel zicht), mogen niet autorijden of geen machines bedienen tijdens de behandeling met Transtec, tot ten minste 24 uur nadat de pleister werd verwijderd.

Patiënten gestabiliseerd op een specifieke dosering moeten niet noodzakelijkerwijs beperkt worden indien bovenvermelde symptomen niet aanwezig zijn.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden gemeld na toedienen van Transtec in klinische studies en bij post marketing opvolging:

De gegeven frequenties zijn als volgt:

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 ($\leq 1/10\ 000$)

Niet bekend (kan niet afgeleid worden uit de beschikbare gegevens)

a) De vaakst gemelde systemische bijwerkingen waren misselijkheid en braken.

De vaakst gemelde lokale bijwerkingen waren erythema en pruritus.

b)

Immuunsysteemaandoeningen:

Zeer zelden: ernstige allergische reacties*

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Zelden: verlies van eetlust

Psychische stoornissen:

Soms: verwardheid, slaapstoornissen, rusteloosheid

Zelden: psychomimetische effecten (bv. hallucinaties, angst, nachtmerries), verminderd libido

Zeer zelden: afhankelijkheid, stemmingsveranderingen

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: duizeligheid, hoofdpijn

Soms: sedatie, slaperigheid

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

Zeer zelden: spierfasciculaties, smaakstoornis

Oogaandoeningen:

Zelden: gezichtsstoornissen, wazig zicht, oedema van het ooglid

Zeer zelden: mirose

Ooraandoeningen:

Zeer zelden: oorpijn

Hart- en bloedvataandoeningen:

Soms: problemen met de bloedsomloop (zoals hypotensie of, zeldzaam, zelfs collaps van de bloedsomloop)

Zelden: warmte-aanvallen

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Vaak: dyspnoe

Zelden: respiratoire depressie

Zeer zelden: hyperventilatie, hikken

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Zeer vaak: misselijkheid

Vaak: braken, constipatie

Soms: droge mond

Zelden: pyrosis

Zeer zelden: kokhalzen

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zeer vaak: erythema, pruritus

Vaak: exanthema, diaforese

Soms: rash

Zelden: urticaria

Zeer zelden: puisten, vesikels (blaasjes)

Niet bekend: contactdermatitis, verkleuring van de toedieningsplaats

Nier- en urinewegaandoeningen:

Soms: urineretentie, mictiestoornissen

Voorplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Zelden: verminderde erectie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: oedemen, vermoeidheid

Soms: uitputting

Zelden: ontwenningverschijnselen*, toedieningsplaatsreacties

Zeer zelden: thoracale pijn

*zie sectie c)

c) In sommige gevallen kunnen late allergische reacties optreden met duidelijke ontstekingsverschijnselen. In dergelijke gevallen zou de behandeling met Transtec gestopt moeten worden.

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 voor transdermaal gebruik).

Echter, na langdurig gebruik van de Transtec pleister kunnen ontwenningverschijnselen, vergelijkbaar met die bij ontwenning van opioïden, niet geheel uitgesloten worden. Deze symptomen omvatten: opwinding, 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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten – afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 BRUSSEL Madou. Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Buprenorfine heeft een brede veiligheidsmarge. Als gevolg van de gecontroleerde afgifte van kleine hoeveelheden buprenorfine in de bloedcirculatie is het ontstaan van hoge of toxische concentraties van buprenorfine in het bloed zeer onwaarschijnlijk. De maximale serumconcentratie van buprenorfine na het aanbrengen van een Transtec 70 microgram/h pleister voor transdermaal gebruik is ongeveer zes maal lager dan na intraveneuze toediening van de therapeutische dosis van 0,3 mg buprenorfine.

Symptomen

Bij overdosis van buprenorfine worden in hoofdzaak symptomen verwacht vergelijkbaar met die van andere centraal werkende analgetica (opioïden). Deze zijn: ademhalingsdepressie, sedatie, slaperigheid, misselijkheid, braken, cardiovasculaire collaps en uitgesproken miose.

Behandeling

Gebruikelijke noodmaatregelen toepassen. Hou de luchtwegen open (aspiratie!) en onderhoud de ademhaling en de bloedsomloop, al naar gelang de symptomen. Naloxone heeft een beperkte invloed op het ademhalingsonderdrukkende effect van buprenorfine. Hoge dosissen zijn nodig; toegediend als herhaalde boli of als infuus (bijvoorbeeld starten met de toediening van een bolus van 1-2 mg intraveneus. Wanneer een adequaat antagonistisch effect bereikt wordt, is toediening via infuus aangeraden om constante naloxone plasmawaarden aan te houden). Een adequate beademing moet dan ook worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Opioïden, Oripavine afgeleiden. ATC-code: N02AE01.

Buprenorfine is een sterk opioïd met agonistische werking ter hoogte van de mu-opioïdreceptor en antagonistische werking ter hoogte van de kappa-opioïdreceptor. Buprenorfine bezit de algemene eigenschappen van morfine, maar heeft een eigen specifieke farmacologie en klinische eigenschappen.

Daarnaast, hebben verschillende factoren zoals bv. de indicatie en klinische setting, toedieningwijze en de inter-individuele variabiliteit, een impact op de pijnverlichting. Wanneer analgetica vergeleken worden met elkaar moet hiermee rekening gehouden worden.

In de dagelijkse klinische praktijk zijn verschillende opioïden geordend volgens een relatieve potentialiteit, hoewel dit beschouwd kan worden als een vereenvoudiging.

De relatieve potentialiteit van buprenorfine in verschillende toedieningsvormen en in verschillende klinische settings werd in literatuur als volgt beschreven:

- Morfine p.o.: BUP i.m. als 1:67 – 150 (enkele dosis; acute pijn model)
- Morfine p.o.: BUP s.l. als 1:60 – 100 (enkele dosis, acute pijn model; meervoudige dosis, chronische pijn, kankerpijn)
- Morfine p.o.: BUP TTS als 1:75 – 115 (meervoudige dosis, chronische pijn)

Afkortingen:

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

De bijwerkingen zijn vergelijkbaar met die van andere sterke opioïdanalgetica. Buprenorfine lijkt een geringer gevaar voor afhankelijkheid te vertonen dan morfine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

a) Algemene eigenschappen van het werkzame bestanddeel

Buprenorfine heeft een binding aan plasma-eiwitten van circa 96 %.

Buprenorfine wordt in de lever gemetaboliseerd tot *N*-dealkylbuprenorfine (norbuprenorfine) en tot glucuronide-geconjugeerde metabolieten. 2/3 van het actieve bestanddeel wordt onveranderd met de faeces uitgescheiden en 1/3 wordt als conjugaten van onveranderd of gedealkyleerd buprenorfine met de urine uitgescheiden. Er is bewijs van enterohepatische hercirculatie.

Studies bij niet-drachtige en drachtige ratten hebben aangetoond dat buprenorfine door de 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 intramusculaire of orale toediening accumuleert buprenorfine duidelijk in het foetaal gastrointestinaal lumen, waarschijnlijk als gevolg van galexcretie, aangezien de enterohepatische 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 bloedcirculatie gebeurt door een gecontroleerde afgifte uit het adhesieve polymeergebaseerde matrixsysteem.

Na het eerste gebruik van Transtec beginnen de plasmaconcentraties van buprenorfine geleidelijk te stijgen en na 12-24 uur bereiken de plasmaconcentraties de minimum effectieve concentratie van 100 pg/ml. Uit de studies uitgevoerd met Transtec 35 microgram/u bij gezonde vrijwilligers werden 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 werden Transtec 35 microgram/u en Transtec 70 microgram/u gebruikt in een cross-over design. In deze studie werd de dosis proportionaliteit tussen de verschillende sterktes gedemonstreerd.

Na het verwijderen van Transtec dalen de plasmaconcentraties van buprenorfine geleidelijk en worden ze geëlimineerd met een halfwaardetijd van ongeveer 30 uur (spreiding 22-36). 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 aanwijzingen voor bepaalde potentiële risico's voor de mens. In tests met herhaalde toediening van buprenorfine bij ratten was er een vermindering van de toename van het lichaamsgewicht.

Studies naar de fertiliteit en de algemene reproductieve capaciteit van ratten toonden geen schadelijke effecten aan. 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-uterinaire groei, achterstand in de ontwikkeling van bepaalde neurologische functies en hoge peri/post natale mortaliteit bij de pasgeborenen na behandeling van de moederdieren gedurende dracht of lactatie aangetoond. Er zijn aanwijzingen dat gecompliceerde bevalling en verminderde lactatie bijdroegen tot deze effecten. Er was geen aanwijzing van embryotoxiciteit inclusief teratogeniciteit bij ratten of konijnen.

In vitro en *in vivo* onderzoeken van de mutagene eigenschappen van buprenorfine wezen niet op klinisch relevante effecten.

Langetermijnstudies bij ratten en muizen gaven geen aanwijzing van voor de mens relevante carcinogene eigenschappen.

Aanwezige toxicologische gegevens gaven geen indicatie van een mogelijke ontwikkeling van overgevoeligheid aan één van de bestanddelen van de pleisters voor transdermaal gebruik.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Adhesieve matrix (met buprenorfine): [(Z)-ostadec-9-en-1-yl] oleaat, povidone K90, 4-oxopentanzuur, poly[acrylzuur-co-butylacrylaat-co-(2-ethylhexyl)acrylaat-co-vinylacetaat] (5:15:75:5).

Adhesieve matrix (zonder buprenorfine): poly[acrylzuur-co-butylacrylaat-co-(2-ethylhexyl)acrylaat-co-vinylacetaat] (5:15:75:5).

Scheidingsfolie tussen de adhesieve matrices met en zonder buprenorfine: poly(ethyleentereftalaat) – folie

Deklaag: poly(ethyleentereftalaat) – weefsel

Afgifteschermingsfolie (die op de voorkant de adhesieve matrix met buprenorfine afdekt): poly(ethyleentereftalaat) – 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..

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type verpakking:

Verzegeld kindveilig zakje, bestaande uit identieke boven- en onderlagen van thermisch afgedicht laminaat, bestaande (van buiten naar binnen) uit papier, polyethyleentereftalaat, aluminium en poly(acrylaat co-ethyleen) (= surlyn).

Verpakkingsgroottes:

De verpakkingen bevatten 3, 4, 5, 6, 8, 10, 11, 12, 16, 18, 20 of 24 individueel verpakte pleisters
Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

S.A. Grünenthal N.V., Lenneke Marelaan 8, B-1932 Sint-Stevens-Woluwe

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

Transec 35 microgram/h: BE233956
Transec 52,5 microgram/h: BE233965
Transec 70 microgram/h: BE233974

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

Datum van eerste vergunningverlening: 2 april 2002
Datum van laatste verlenging: 10 augustus 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van laatste herziening: 04/2021
Datum van goedkeuring: 01/2022