

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Transec 35 mikrogramov/h transdermalni obliž
Transec 52,5 mikrogramov/h transdermalni obliž
Transec 70 mikrogramov/h transdermalni obliž

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Transec 35 mikrogramov/h transdermalni obliž:
En transdermalni obliž vsebuje 20 mg buprenorfina.
Površina obliža z učinkovino: 25 cm²
Hitrost sproščanja: 35 mikrogramov buprenorfina na uro (v skupnem obdobju 96 ur).

Transec 52,5 mikrogramov/h transdermalni obliž:
En transdermalni obliž vsebuje 30 mg buprenorfina.
Površina obliža z učinkovino: 37,5 cm²
Hitrost sproščanja: 52,5 mikrogramov buprenorfina na uro (v skupnem obdobju 96 ur).

Transec 70 mikrogramov/h transdermalni obliž:
En transdermalni obliž vsebuje 40 mg buprenorfina.
Površina obliža z učinkovino: 50 cm²
Hitrost sproščanja: 70 mikrogramov buprenorfina na uro (v skupnem obdobju 96 ur).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

transdermalni obliž

Transdermalni obliž je kožne barve z zaokroženimi robovi in spodaj navedenimi oznakami:

Transec 35 µg/h, buprenorphinum 20 mg
Transec 52,5 µg/h, buprenorphinum 30 mg
Transec 70 µg/h, buprenorphinum 40 mg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje srednje hude do hude rakave bolečine in hude bolečine, ki se je ne da obvladati z neopioidnimi analgetiki.

Zdravilo Transec ni primerno za zdravljenje akutne bolečine.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Bolniki, starejši od 18 let

Cilji zdravljenja in prekinitev zdravljenja

Pred pričetkom zdravljenja z zdravilom Transtec se je treba z bolnikom dogovoriti o strategiji zdravljenja vključno s trajanjem in cilji zdravljenja, in narediti načrt za zaključek zdravljenja skladno s smernicami za obvladovanje bolečine. Med zdravljenjem je treba zagotoviti pogost stik med bolnikom in zdravnikom za ovrednotenje potrebe po nadaljevanju zdravljenja, razmislek o prekinitvi zdravljenja in prilagoditev odmerka, če je potrebno. Če bolnik zdravljenja z zdravilom Transtec ne potrebuje več, utegne biti za preprečevanje simptomov odtegnitve priporočljivo postopno zmanjševanje odmerka. Če ustrezno obvladovanje bolečine ni doseženo, je treba razmisliti o možnosti hiperalgezije, tolerance in napredovanja osnovne bolezni (glejte poglavje 4.4).

Za zdravljenje vedno uporabimo najnižji možni odmerek zdravila, ki omogoči olajšanje bolečine. Transdermalni obliži so na voljo v treh jakostih: Transtec 35 mikrogramov/h, Transtec 52,5 mikrogramov/h in Transtec 70 mikrogramov/h, kar omogoča, da zdravljenje prilagodimo vsakemu bolniku.

Začetna izbira odmerka: pri bolnikih, ki še niso prejeli zdravil za zdravljenje bolečine, začnemo zdravljenje z najnižjo jakostjo transdermalnega obliža (Transtec 35 mikrogramov/h). Tudi pri bolnikih, ki so prejeli neopioidne analgetike iz prve stopnje lestvice SZO (neopioidni analgetiki) ali iz druge stopnje lestvice SZO (šibki opiodi), začnemo zdravljenje z najnižjo jakostjo (Transtec 35 mikrogramov/h). Tako kot velja v Priporočilih SZO lahko bolnik nadaljuje zdravljenje z neopioidnim analgetikom, odvisno od njegovega splošnega stanja.

Kadar želimo zamenjati analgetik iz tretje stopnje lestvice SZO (močan opiod) z zdravilom Transtec, moramo pri izbiri začetne jakosti transdermalnega obliža upoštevati vrsto zdravila, ki ga je bolnik jemal pred tem, način jemanja zdravila in povprečni dnevni odmerek tega zdravila. Ob upoštevanju vseh teh dejavnikov lahko preprečimo ponovitev bolečine. V splošnem se priporoča titriranje odmerka za vsakega bolnika posebej tako, da začnemo zdravljenje z obližem najnižje jakosti (Transtec 35 mikrogramov/h). Klinične izkušnje so pokazale, da lahko bolniki, ki so se v predhodnem času zdravili z višjimi odmerki močnega opioda (na primer s približno 120 mg morfina peroralno), začnejo zdravljenje s transdermalnim obližem naslednje, višje jakosti (glejte poglavje 5.1).

Da bi zagotovili prilagajanje odmerjanja vsakemu posameznemu bolniku v primernem času, morajo biti na voljo ustrezni tudi hitro delujoči analgetiki za lajšanje bolečine med titracijo odmerka.

Potrebni odmerek zdravila Transtec mora biti določen na osnovi bolnikovih potreb. Njegovo učinkovitost je potrebno preverjati v rednih časovnih razmikih.

Po namestitvi prvega Transtec transdermalnega obliža vrednosti buprenorfina v serumu počasi naraščajo, tako pri bolnikih, ki so že prejeli analgetike kot pri tistih, ki jih niso. Na začetku zdravljenja tako ni moč pričakovati hitrega nastopa učinka. Zaradi tega naredimo prvo oceno analgetičnega zdravljenja šele po 24 urah.

Bolnik naj jemlje analgetike, ki jih je jemal predhodno (z izjemo transdermalnih opioidov) v enakih odmerkih še prvih 12 ur, preden preide na Transtec. Naslednjih 12 ur naj bo na voljo tudi primeren rešilni odmerek dodatnega hitro delujočega analgetika.

Titracija odmerka in vzdrževalno zdravljenje

Transtec obliž je potrebno zamenjati najkasneje po 96 urah (4 dneh). Zaradi poenostavitve uporabe naj bolnik zamenja transdermalni obliž dvakrat tedensko v rednih časovnih razmikih, npr. vedno ob ponedeljkih zjutraj in četrtnih zvečer. Odmerek titriramo za vsakega bolnika posebej, dokler ne dosežemo analgetičnega učinka. Če je po prvem odmerku zdravila analgezija nezadostna, lahko odmerek povečamo, tako da dodamo še en Transtec transdermalni obliž enake jakosti ali pa zamenjamo s transdermalnim obližem višje jakosti. Bolniku sočasno ne predpišemo več kot dveh transdermalnih obližev, ne glede na jakost.

Preden se odločimo za uporabo Transtec obliža višje jakosti, je potrebno upoštevati tudi odmerke opioidov, ki jih bolnik porabi dodatno ob transdermalnem obližu. Tako izračunamo celotno porabo opioidov in določimo jakost novega obliža.

Za zdravljenje prebijajoče bolečine bo morda potrebna dodatna uporaba hitro delujočih močnih analgetikov, ne samo med titracijo odmerka ampak tudi med vzdrževalnim zdravljenjem.

Če so dodatni odmerki analgetikov redno potrebni, je mogoče razmisliti o prehodu na naslednjo višjo jakost buprenorfinskega obliža.

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Pri bolnikih, mlajših od 18 let, uporabe Transtec obliža do sedaj niso proučevali, zato uporabe zdravila pri bolnikih iz te starostne skupine ne priporočamo.

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih prilagoditev odmerka zdravila Transtec ni potrebna.

Bolniki z ledvično insuficienco

Ker popuščanje ledvične funkcije ne spremeni farmakokinetike buprenorfina, ga lahko uporabljamo tudi pri bolnikih z ledvično insuficienco in dializnih bolnikih.

Bolniki z jetrno insuficienco

Buprenorfin se presnavlja v jetrih. Pri bolnikih z jetrno insuficienco se lahko spremenita jakost in čas trajanja učinka. Te bolnike je potrebno med zdravljenjem z zdravilom Transtec redno spremljati.

Način uporabe

Transtec obliž nalepimo na nevzdraženo, čisto in ravno področje kože, ki ni poraščeno. Izogibamo se predelom kože z velikimi brazgotinami. Najbolj primerna mesta na zgornjem delu telesa so: zgornji del hrbta ali področje pod ključnico na prsnem košu. Dlake na koži postrizemo s škarjicami (ne brijemo). Če je kožo potrebno očistiti, to naredimo z vodo. Ne uporabljamo mila ali drugih čistilnih sredstev. Izogibamo se uporabi izdelkov za kožo, ki bi lahko vplivali na lepljivost Transtec transdermalnega obliža na izbrano področje.

Pred uporabo obliža mora biti koža popolnoma suha. Transtec obliž je potrebno nalepiti takoj, ko ga vzamemo iz vrečice. Ko odstranimo zaščitno plast, transdermalni obliž čvrsto z dlanjo pritismo na kožo in držimo približno 30 sekund. Na delovanje transdermalnega obliža ne vpliva, če se bolnik kopa, tušira ali plava. Izogibati pa se mora pretirani vročini (npr. savni, infrardečemu sevanju).

Vsak Transtec obliž je potrebno imeti nalepljen neprekinjeno do 4 dni. Ko ga odstranimo, je potrebno nov Transtec transdermalni obliž nalepiti na drug del kože. Vsaj en teden mora miniti, preden bolnik lahko ponovno nalepi transdermalni obliž na isto mesto.

Trajanje zdravljenja

Zdravilo Transtec naj se ne uporablja dlje, kot je potrebno. Če bolnik glede na naravo in resnost bolezni potrebuje dolgotrajno zdravljenje z zdravilom Transtec, ga je potrebno med zdravljenjem redno in pozorno spremljati (če je potrebno, s prekinitvami med zdravljenjem), da ugotovimo če bolnik še potrebuje zdravljenje in v kakšni meri.

Prekinitev zdravljenja s Transtec obližem

Po odstranitvi Transtec obliža vrednosti buprenorfina v serumu postopoma upadajo, tako da je analgetični učinek še nekaj časa prisoten. To je potrebno upoštevati, kadar po prenehanju zdravljenja z zdravilom Transtec zdravljenje nadaljujemo z drugimi opioidi. Na splošno velja, da naj bolnik ne prejme odmerka drugega opioida v prvih 24 urah po odstranitvi Transtec obliža. Zaenkrat je na voljo le malo podatkov o tem, kolikšni naj bodo začetni odmerki opioidov po prekinitvi zdravljenja s Transtec obližem.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Transtec je kontraindicirano pri bolnikih:

- s preobčutljivostjo na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- ki so odvisni od opioidov in za nadomestno zdravljenje odvisnosti od drog,
- ki imajo oslabiljeno delovanje in funkcijo dihalnega centra ali do tega lahko pride,
- ki prejemajo zaviralce MAO ali pa so jih jemali v zadnjih dveh tednih (glejte poglavje 4.5),
- ki imajo miastenijo gravis,
- ki imajo alkoholni delirij,
- v nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Transtec se mora posebej previdno uporabljati pri bolnikih z akutno zastrupitvijo z alkoholom, pri bolnikih, ki imajo konvulzivne motnje, poškodbe glave, so v šoku, imajo motnje zavesti zaradi nejasnega vzroka ali znake zvišanega znotrajlobanjskega tlaka brez možnosti predihavanja.

Buprenorfin občasno povzroči depresijo dihanja. Zaradi tega ga je treba previdno odmerjati bolnikom z oslabiljeno dihalno funkcijo ali bolnikom, ki sočasno prejemajo zdravila, ki lahko povzročijo depresijo dihanja.

Pri študijah, kjer so uporabljali Transtec na zdravih prostovoljcih in bolnikih, niso opazili odtegnitvenih reakcij. Kljub temu pa po dolgotrajnem zdravljenju z zdravilom Transtec, ne moremo povsem izključiti možnosti pojava odtegnitvenih simptomov, podobnih tistim, ki se pojavijo po prekinitvi zdravljenja z opiodi (glejte poglavje 4.8.). Ti simptomi so: razdraženost, anksioznost, živčnost, nespečnost, hiperkinezija, tresenje in prebavne težave.

Pri bolnikih, ki zlorablajo opioide, lahko nadomestno zdravljenje z buprenorfinom prepreči pojav odtegnitvenih simptomov. Zaradi tega je možna tudi zloraba buprenorfina in ga je treba bolnikom, za katere se sumi, da zlorablajo zdravila, previdno predpisovati.

Toleranca in motnja zaradi uporabe opioidov (zloraba in odvisnost)

Pri ponavljajočem se dajanju opioidov kot je zdravilo Transtec se lahko razvijejo toleranca, fizična in psihološka odvisnost ter motnja uporabe opioidov (OUD - *opioide use disorder*). Ponavljajoča se uporaba zdravila Transtec lahko

vodi do OUD. Višji odmerki in dolgotrajnejše zdravljenje z opiodi lahko povečajo tveganje za nastanek OUD. Zloraba ali namerna napačna uporaba zdravila Transtec lahko vodi v preveliko odmerjanje in/ali smrt. Tveganje za razvoj OUD je povečano pri bolnikih z osebno ali družinsko anamnezo (starši ali bratje in sestre) motenj uživanja substanc (vključno z motnjami uživanja alkohola), pri trenutnih uporabnikih tobaka ali pri bolnikih z osebno anamnezo drugih motenj duševnega zdravja (npr. huda depresija, anksioznost in osebnostne motnje).

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Transtec in med zdravljenjem se je treba z bolnikom dogovoriti o ciljih in načrtu opustitve zdravljenja (glejte poglavje 4.2). Pred in med zdravljenjem je treba bolnika seznaniti s tveganji in znaki OUD. Če se ti znaki pojavijo, je treba bolnika napotiti, naj se posvetuje z zdravnikom.

Bolnike bo treba spremljati glede znakov iskanja priložnosti za uporabo zdravila (npr. pre zgodnje zahteve za ponovno polnjenje). To vključuje pregled sočasne uporabe opiodov in psihoaktivnih zdravil (kot so benzodiazepini). Pri bolnikih z znaki in simptomi OUD je treba razmisliti o posvetu s specialistom za zdravljenje odvisnosti.

Buprenorfin se presnavlja v jetrih. Jakost in čas delovanja buprenorfina sta lahko pri bolnikih z okvaro jetrne funkcije spremenjena. Take bolnike je potrebno med zdravljenjem z zdravilom Transtec natančno spremljati.

Športniki se morajo zavedati, da lahko to zdravilo povzroči pozitivno reakcijo pri testiranju uporabe dopinga v športu.

Tveganje zaradi sočasne uporabe sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali podobne učinkovine

Sočasna uporaba zdravila Transtec in sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali podobne učinkovine, lahko povzroči sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt. Zaradi teh tveganj mora biti sočasno predpisovanje tega zdravila s sedativnimi zdravili omejeno le na bolnike, pri katerih ni drugih možnosti zdravljenja. Če se odločite, da boste zdravilo Transtec predpisali sočasno s sedativnimi zdravili, je treba uporabiti najmanjši še učinkoviti odmerek zdravila Transtec, trajanje sočasnega zdravljenja pa mora biti čim krajše.

Bolnike je treba pozorno spremljati glede znakov in simptomov respiratorne depresije in sedacije. Zelo priporočljivo je, da bolnike in njihove skrbnike podučite, da se zavedajo teh simptomov (glejte poglavje 4.5).

Motnje dihanja med spanjem

Opiodi lahko povzročijo motnje dihanja med spanjem, vključno s centralno apnejo med spanjem (CSA) in hipoksemijo v spanju. Uporaba opiodov povečuje tveganje za CSA v odvisnosti od odmerka. Pri bolnikih, ki imajo CSA, razmislite o zmanjšanju skupnega odmerka opiodov.

Serotoninski sindrom

Sočasna uporaba zdravila Transtec in drugih serotoninergičnih učinkovin, kot so selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI), zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) ali triciklični antidepresivi, lahko povzročijo serotoninski sindrom, možno življenjsko nevarno stanje (glejte poglavje 4.5).

Če je sočasno zdravljenje z drugimi serotoninergičnimi učinkovinami klinično upravičeno, se svetuje skrbno opazovanje bolnika, zlasti med začetkom zdravljenja in povečanjem odmerka.

Simptomi serotoninskega sindroma lahko vključujejo spremembe duševnega stanja, avtonomno nestabilnost, nevromuskulatorne motnje in/ali gastrointestinalne simptome.

Če obstaja sum na serotoninski sindrom, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja, odvisno od resnosti simptomov.

Pediatrična populacija

Ker zdravila Transtec niso proučevali za zdravljenje bolnikov, mlajših od 18 let, ga ne priporočamo za uporabo v tej starostni skupini.

Bolniki z zvišano telesno temperaturo/ zunanja toplota

Zvišana telesna temperatura in zunanja toplota lahko spremenita prepustnost kože. Teoretično to pomeni, da se lahko serumske vrednosti buprenorfina povišajo med zdravljenjem z zdravilom Transtec. Med zdravljenjem bolnikov z zdravilom Transtec, ki imajo zvišano telesno temperaturo ali imajo zvišano temperaturo kože iz drugih razlogov, je verjetnost opioidnih učinkov večja in je zato te bolnike potrebno bolj pozorno spremljati.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri bolnikih, ki so 14 dni pred začetkom jemanja petidina prejeli zaviralce MAO, so opazili življenjsko ogrožajoče medsebojno delovanje zaradi vplivov na osrednje živčevje, dihalno funkcijo in na delovanje obtočil. Podobnega medsebojnega delovanja zaviralcev MAO in zdravila Transtec ne moremo izključiti (glejte poglavje 4.3).

Kadar Transtec uporabljamo sočasno z drugimi opioidi, anestetiki, hipnotiki, pomirjevali, antidepresivi, nevroleptiki in v splošnem z zdravili, ki zavirajo dihalno funkcijo in aktivnost osrednjega živčevja, so lahko učinki zdravila Transtec na delovanje osrednjega živčevja izrazitejši. Sočasna uporaba zdravila Transtec in gabapentinoidov (gabapentin in pregabalin) lahko povzroči depresijo dihanja, hipotenzijo, globoko sedacijo, komo ali smrt. (glejte poglavje 4.4). To velja tudi za sočasno uživanje alkohola in zdravila Transtec.

Zdravilo Transtec je treba uporabljati previdno, če se uporablja skupaj:

- s serotoninergičnimi zdravili, kot so selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI), zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) ali triciklični

antidepresivi, saj se poveča tveganje za serotoniniski sindrom, ki je lahko življenjsko nevarno stanje (glejte poglavje 4.4).

Če bolniki med zdravljenjem z zdravilom Transtec sočasno prejemajo zaviralce ali spodbujevalce aktivnosti encima CYP 3A4, je lahko delovanje zdravila Transtec močnejše (zaviralci) ali oslABLjeno (spodbujevalci).

Sedativna zdravila, kot so benzodiazepini ali podobne učinkovine

Sočasna uporaba zdravila Transtec s sedativnimi zdravili, kot so benzodiazepini ali podobne učinkovine, povečuje tveganje za sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt zaradi dodatnega zaviralnega učinka na osrednji živčni sistem. Odmerek zdravila Transtec in trajanje sočasne uporabe je potrebno omejiti (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba buprenorfina z antiholinergiki ali zdravili z antiholinergičnim delovanjem (npr. triciklični antidepresivi, antihistaminiki, antipsihotiki, mišični relaksanti, antiparkinsoniki) lahko povzroči povečane antiholinergične neželene učinke.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zaenkrat ni zadosti podatkov o uporabi zdravila Transtec pri nosečnicah. Podatki iz raziskav na živalih kažejo na reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Tveganje pri ljudeh ni znano.

Tudi če samo kratkotrajno uporabljamo visoke odmerke buprenorfina proti koncu nosečnosti, se lahko pri novorojenčku pojavi depresija dihanja. Dolgotrajna uporaba buprenorfina v zadnjih treh mesecih nosečnosti lahko pri novorojenčku povzroči odtegnitveni sindrom.

Zaradi tega je uporaba zdravila Transtec med nosečnostjo kontraindicirana.

Dojenje

Buprenorfin prehaja v mleko. Pri podganah se je pokazalo, da buprenorfin zavira nastajanje mleka.

Zdravila Transtec se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

Učinek buprenorfina na plodnost pri ljudeh ni znan. Buprenorfin ni vplival na plodnost v študijah na živalih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Transtec ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Tudi če bolniki jemljejo Transtec kot je predpisano, lahko zdravilo vpliva na njihovo sposobnost odzivanja v tolikšni meri, da je ogrožena varnost na cesti in sposobnost upravljanja strojev.

To lahko pričakujemo na začetku zdravljenja, ob vsaki spremembi odmerka in v primeru, da bolniki sočasno jemljejo še druga zdravila, ki delujejo v osrednjem živčevju, vključno z alkoholom, pomirjevali, sedativi in uspavali.

Bolniki, za katere to velja (npr. imajo omotico ali so zaspani ali imajo občutek zamegljenega ali dvojnega vida), ne smejo voziti ali upravljati strojev med uporabo zdravila Transtec in vsaj še 24 ur po odstranitvi obliža.

Bolniki s stabilnim odmerkom ne bodo nujno omejeni v primeru, da se zgoraj omenjeni simptomi ne pojavijo.

4.8 Neželeni učinki

O naslednjih neželenih učinkih, ki jih povzroči zdravilo Transtec, so poročali v kliničnih študijah in iz nadzora v obdobju trženja.

Navedeni so po pogostnosti:

Zelo pogosti: ($\geq 1/10$)

Pogosti: ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Občasni: ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Redki: ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zelo redki: ($< 1/10.000$)

Neznana pogostnost: (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- a) Najpogosteje zabeležena sistemska neželena učinka sta navzea in bruhanje.

Najpogosteje zabeležena lokalna neželena učinka sta eritem in pruritus.

- b) **Bolezni imunskega sistema**

Zelo redki: hude alergijske reakcije*

Presnovne in prehranske motnje

Redki: izguba apetita

Psihiatrične motnje

Občasni: zmedenost, motnje spanja, nemir

Redki: psihomimetični učinki (npr. halucinacije, anksioznost, nočne more), zmanjšan libido

Zelo redki: odvisnost, nihanje razpoloženja

Bolezni živčevja

Pogosti: omotica, glavobol

Občasni: sedacija, somnolenca

Redki: motnje koncentracije, motnje govora, otrplost, motnje ravnotežja, parestezije (npr. ščemenje ali pekoči občutki na koži)

Zelo redki: mišični trzljaji, motnje okušanja

Očesne bolezni

Redki: motnje vida, zamegljen vid, oteklost očesnih vek

Zelo redki: mioza

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Zelo redki: bolečina v ušesih

Srčne/žilne bolezni

Občasni: motnje v delovanju obtočil (hipotenzija ali redko celo odpoved delovanja obtočil)

Redki: vročinski oblivi

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti: dispneja

Redki: depresija dihanja

Zelo redki: hiperventilacija, kolcanje

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: navzea

Pogosti: bruhanje, zaprtje

Občasni: suha usta

Redki: zgaga

Zelo redki: spahovanje

Bolezni kože in podkožja

Zelo pogosti:	eritem, pruritus
Pogosti:	eksantem, močno potenje
Občasni:	izpuščaj
Redki:	koprivnica
Zelo redki:	pustule, mehurčki
Neznana pogostnost:	kontaktni dermatitis, sprememba barve kože na mestu aplikacije

Bolezni sečil

Občasni:	zastajanje seča, težave pri mokrenju
----------	--------------------------------------

Motnje reprodukcije in dojk

Redki:	motnje erekcije
--------	-----------------

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti:	edem, utrujenost
Občasni:	izčrpanost
Redki:	odtegnitveni simptomi*, reakcije na mestu, kjer je bil nalepljen obliž
Zelo redki:	bolečina v prsnem košu

* glejte odstavek c)

- c) Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavijo zakasnele alergične reakcije z izraženimi znaki vnetja. V takih primerih je potrebno zdravljenje z zdravilom Transtec prekiniti.

Odvisnost od zdravila

Ponavljajoča se uporaba zdravila Transtec lahko vodi v odvisnost od zdravila, celo pri terapevtskih odmerkih. Tveganje za zasvojenost z zdravilom je odvisno od bolnikovih individualnih faktorjev tveganja, od odmerka in od trajanja zdravljenja z opiodi (glejte poglavje 4.4).

Po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Transtec se le redko pojavijo odtegnitveni simptomi. Buprenorfin se namreč zelo počasi sprošča z opiodnih receptorjev in serumske vrednosti buprenorfina le počasi upadajo (običajno v 30 urah po odstranitvi zadnjega transdermalnega obliža). Kljub temu pa po dolgotrajnem zdravljenju z zdravilom Transtec, ne moremo povsem izključiti možnosti pojava odtegnitvenih simptomov, podobnih tistim, ki se pojavijo po prekinitvi

zdravljenja z opiat. Ti simptomi so: razdraženost, anksioznost, živčnost, nespečnost, hiperkinezija, tresenje in prebavne težave.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Buprenorfin ima široko varno terapevtsko območje. Ker je hitrost sproščanja majhnih odmerkov buprenorfina v krvni obtok nadzorovana, je malo verjetno, da bi se v krvi pojavile visoke ali toksične koncentracije buprenorfina.

Najvišja serumska koncentracija buprenorfina po uporabi Transtec 70 mikrogramov/h transdermalnega obliža je približno šestkrat nižja kot pri intravenskem terapevtskem odmerku buprenorfina 0,3 mg.

Simptomi

Načeloma so simptomi, ki se pojavijo pri prevelikem odmerjanju buprenorfina podobni učinkom ostalih analgetikov (opioidov), ki delujejo v osrednjem živčevju. To so: depresija dihanja, sedacija, somnolenca, navzea, bruhanje, srčno-žilni kolaps in izrazita mioza. Po prevelikem odmerku opioidov se lahko pojavijo tudi koma, zastoj dihanja in smrt.

Zdravljenje

Za zdravljenje uporabljamo splošne ukrepe. Vzdržujemo odprto dihalno pot (aspiriramo) in delovanje obtočil. Nalokson omejeno vpliva na depresijo dihanja, ki jo povzroča buprenorfin. Potrebni so visoki odmerki, bodisi kot ponavljajoči visoki enkratni odmerki ali infuzija (začnemo npr. z 1-2 mg intravenskim odmerkom. Za dosego zadostnega antagonističnega učinka je priporočljivo nadaljevati z infuzijo zaradi vzdrževanja stalnih plazemskih koncentracij naloksona). Potrebno je poskrbeti za zadostno ventilacijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: opioidi, derivati oripavina. ATC oznaka: N02AE01.

Buprenorfin je močan opioid z agonističnim delovanjem na μ -opioidne receptorje in antagonističnim delovanjem na κ -opioidne receptorje. Čeprav je buprenorfin po osnovnih lastnostih podoben morfinu, ima svoje specifične farmakološke in klinične lastnosti.

Poleg tega imajo številni dejavniki, kot so indikacija in klinično ozadje, način uporabe in variabilnost med posameznimi bolniki, vpliv na lajšanje bolečine in jih moramo pri primerjavi analgetikov upoštevati.

Čeprav gre za poenostavitev, se v vsakodnevni praksi različne opioide razvršča glede na njihovo relativno jakost.

Relativna jakost buprenorfina pri različnih načinih uporabe in različnih kliničnih ozadjih, je v literaturi opisana na naslednji način:

- Morfin p.o. : BUP i.m. kot 1 : 67–150 (enkratni odmerek; akutni bolečinski model)
- Morfin p.o. : BUP s.l. kot 1 : 60–100 (enkratni odmerek, akutni bolečinski model; večkratni odmerek, kronična bolečina, rakava bolečina)
- Morfin p.o. : BUP TTS kot 1 : 75–115 (večkratni odmerek, kronična bolečina)

Kratice:

p.o. = peroralno; i.m. = intramuskularno; s.l. = sublingvalno; TTS = transdermalno; BUP = buprenorfin

Neželeni učinki so podobni neželenim učinkom ostalih močnih opioidnih analgetikov. Zdi se, da ima buprenorfin nižji potencial za razvoj odvisnosti kot morfin.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

a) Splošne značilnosti učinkovine

Buprenorfin se v 96 odstotkih veže na beljakovine v plazmi.

Buprenorfin se presnavlja v jetrih v *N*-dealkilbuprenorfin (norbuprenorfin) in v presnovke vezane na glukuronsko kislino. $\frac{2}{3}$ učinkovine se izloči nespremenjene z blatom, $\frac{1}{3}$ se jo izloči vezane v obliki nespremenjenega ali dealkiliranega buprenorfina preko sečil. Obstajajo podatki o enterohepatičnem kroženju.

Študije na nebreh in brejih podganah so pokazale, da buprenorfin prehaja preko krvnomožganske pregrade in preko posteljice. Koncentracije zdravila v možganih (samo nespremenjen buprenorfin) po parenteralnem dajanju so bile

2-3 krat višje kot po peroralnem dajanju zdravila. Po intramuskularnem ali peroralnem dajanju zdravila se buprenorfin očitno kopiči v notranjosti plodovega črevesa – najverjetneje zaradi izločanja skozi žolč, saj enterohepatično kroženje še ni polno razvito.

b) Značilnosti zdravila Transtec pri zdravih prostovoljcih

Ko nalepimo Transtec obliž, prehaja buprenorfin skozi kožo. Buprenorfin se nadzorovano sprošča iz adhezivnega polimernega matriksa in stalno prehaja v sistemski obtok.

Po začetni namestitvi Transtec obliža plazemske koncentracije buprenorfina postopoma naraščajo in po 12-24 urah dosežejo najnižjo učinkovito koncentracijo 100 pg/ml. Iz študij na zdravih prostovoljcih, kjer so uporabili 35 mikrogramov/h transdermalne obliže, so določili, da je povprečna vrednost $C_{\max}$ 200 do 300 pg/ml in povprečni $t_{\max}$ 60 do 80 ur. V študiji na prostovoljcih, kjer so uporabili Transtec 35 mikrogramov/h in Transtec 70 mikrogramov/h v navzkrižnem modelu, so določili odmerke za različne jakosti obližev.

Po odstranitvi Transtec obliža plazemske koncentracije buprenorfina postopoma upadajo in zdravilo se izloča z razpolovnim časom približno 30 ur (območje 22-36 ur). Zaradi neprekinjene absorpcije buprenorfina iz kožnega depoja je izločanje počasnejše kot pri intravenskem dajanju.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Standardne toksikološke študije niso pokazale posebnega tveganja za ljudi. V poskusih, ko so podgane prejemale ponavljajoče se odmerke buprenorfina, so opazili manjše naraščanje telesne mase.

Študije plodnosti in splošne reproduktivne sposobnosti pri podganah niso pokazale škodljivih učinkov. Študije na podganah in kuncih so pokazale znake toksičnega delovanja na plod in večjo izgubo plodov po implantaciji, vendar le pri odmerkih, ki so toksični za mater.

Študije na podganah so pokazale zastoj rasti ploda v maternici, zaostanek v razvoju določenih nevroloških funkcij in večjo ob- in poporodno umrljivost mladičkov, če so bile samičke zdravljene med brejostjo ali laktacijo. Obstajajo podatki, da sta k temu pripomogla tudi zapleteno kotenje in omejena laktacija. Ni podatkov o toksičnem delovanju (vključno s teratogenim delovanjem) na zarodke podgan ali kuncev.

In vitro in *in vivo* raziskave mutagenega potenciala buprenorfina niso pokazale klinično pomembnih učinkov.

V dolgotrajnih študijah na podganah in miših ni bilo dokazov o morebitnem rakotvornem potencialu, pomembnem za ljudi.

Podatki do sedaj opravljenih toksikoloških raziskav niso pokazali, da bi bila možna senzibilizacija na pomožne snovi v transdermalnem obližu.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Adhezivni matriks (vsebuje buprenorfin): oleiloleat, povidon K90, 4-okso-pentanojska kislina, poli[akrilna kislina-butilakrilat-(2-etilheksil)akrilat-vinilacetat] (5:15:75:5), premreženi

Adhezivni matriks (brez buprenorfina): akrilna kislina, butilakrilat, etilheksilakrilat in vinilacetat, kopolimer 5:15:75:5, nepremreženi

Pregradna folija med adhezivnima matriksoma z ali brez buprenorfina: poli(etilen tereftalat) - folija

Krovna plast: poli(etilen tereftalat) – tkanina

Zaščitna plast (spredaj pokriva adhezivni matriks, ki vsebuje buprenorfin): poli(etilen tereftalat) - folija, silikonizirana, na eni strani prekrita z aluminijem

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vrsta ovojnine:

Zavarjena, za otroke varna vrečica, ki je sestavljena iz identične zgornje in spodnje plasti toplotno spojenega laminata, ki zajema (od zunaj navznoter) papir, polietilen tereftalat, polietilen, aluminij in poli(akrilna kislina-etilen) (=surlin)

Velikosti pakiranj:

Pakiranja vsebujejo 3, 4, 5, 6, 8, 10, 11, 12, 16, 18, 20 ali 24 posamezno pakiranih transdermalnih obližev.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2-18, 61118 Bad Vilbel, Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/06/01559/001-036

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 7. 3. 2006

Datum zadnjega podaljšanja: 5. 11. 2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

03.12.2025