

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

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

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Transtec 35 mikrogramov/h transdermalni obliž:  
En transdermalni obliž vsebuje 20 mg buprenorfina.  
Površina obliža z učinkovino: 25 cm<sup>2</sup>  
Hitrost sproščanja: 35 mikrogramov buprenorfina na uro (v skupnem obdobju 96 ur).

Transtec 52,5 mikrogramov/h transdermalni obliž:  
En transdermalni obliž vsebuje 30 mg buprenorfina.  
Površina obliža z učinkovino: 37,5 cm<sup>2</sup>  
Hitrost sproščanja: 52,5 mikrogramov buprenorfina na uro (v skupnem obdobju 96 ur).

Transtec 70 mikrogramov/h transdermalni obliž:  
En transdermalni obliž vsebuje 40 mg buprenorfina.  
Površina obliža z učinkovino: 50 cm<sup>2</sup>  
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:

Transtec 35 µg/h, buprenorphinum 20 mg  
Transtec 52,5 µg/h, buprenorphinum 30 mg  
Transtec 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 Transtec ni primerno za zdravljenje akutne bolečine.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Odmerjanje

*Bolniki, starejši od 18 let*

Odmerke zdravila Transtec prilagodimo stanju vsakega posameznega bolnika (jakosti bolečine, trpljenju, bolnikovemu odzivanju). 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 opiodov) 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 četrtek 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. Bolniki, ki potrebujejo dodaten odmerek analgetika (npr. za zdravljenje prebijajoče bolečine) med vzdrževalnim zdravljenjem, lahko poleg transdermalnega obliža vzamejo dnevno npr. eno do dve 0,2-mg sublingvalni tableti buprenorfina. Če bolnik redno potrebuje še 0,4–0,6 mg sublingvalnega buprenorfina, mu je potrebno predpisati obliž višje jakosti.

### *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 koža 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 pritisnemo 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

Zdravila Transtec ne uporabljamo dlje, kot je za zdravljenje nujno 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.

### Prekinitiv 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

Transec 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 oslABLJENO dihalno funkcijo ali bolnikom, ki sočasno prejemajo zdravila, ki lahko povzročijo depresijo dihanja.

Buprenorfin ima bistveno nižji potencial za razvoj odvisnosti kot čisti opioidni agonisti. Pri študijah, kjer so uporabljali Transec na zdravih prostovoljcih in bolnikih, niso opazili odtegnitvenih reakcij. Kljub temu pa po dolgotrajnem zdravljenju z zdravilom Transec, ne moremo povsem izključiti možnosti pojava odtegnitvenih simptomov, podobnih tistim, ki se pojavijo po prekinitvi zdravljenja z opioidi (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.

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 Transec 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 Transec 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 Transec predpisali sočasno s sedativnimi zdravili, je treba uporabiti najmanjši še učinkoviti odmerek zdravila Transec, 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*

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

### *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, nevro-muskulatorne 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. 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).

#### **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.

Pri uporabi buprenorfina je tveganje za razvoj odvisnosti majhno. Po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Transtec se le redko pojavijo odtegnitveni simptomi. Buprenorfin se namreč zelo počasi sprošča z opioidnih 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](http://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.

##### *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 doseg 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 mi-opioidne receptorje in antagonističnim delovanjem na kapa-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 brejestjo 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-oksopentanojska 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 pakiranja:*

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**

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Grünenthal GmbH, Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen, 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**

7. 1. 2022