

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Transtec 35 mikrogram/h transdermalni flaster
Transtec 52,5 mikrogram/h transdermalni flaster
Transtec 70 mikrogram/h transdermalni flaster

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Transtec 35 mikrogram/h:
Jedan transdermalni flaster sadrži 20 mg buprenorfina.
Dodirna površina koja sadrži djelatnu tvar: 25 cm²
Nominalna brzina oslobađanja: 35 µg buprenorfina na sat (tijekom 96 sati)

Transtec 52,5 mikrogram/h:
Jedan transdermalni flaster sadrži 30 mg buprenorfina.
Dodirna površina koja sadrži djelatnu tvar: 37,5 cm²
Nominalna brzina oslobađanja: 52,5 µg buprenorfina na sat (tijekom 96 sati)

Transtec 70 mikrogram/h:
Jedan transdermalni flaster sadrži 40 mg buprenorfina.
Dodirna površina koja sadrži djelatnu tvar: 50 cm²
Nominalna brzina oslobađanja: 70 µg buprenorfina na sat (tijekom 96 sati)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Transdermalni flaster

Flaster u boji kože, zaobljenih uglova, s oznakom:
Transtec 35 µg/h buprenorphinum 20 mg
Transtec 52,5 µg/h buprenorphinum 30 mg
Transtec 70 µg/h buprenorphinum 40 mg

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Umjerena do jaka bol u oboljelih od raka, te jaka bol koja ne reagira na neopijatne analgetike.
Transtec nije prikladan za liječenje akutne boli.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Bolesnici stariji od 18 godina

Ciljevi liječenja i prekid liječenja

Prije početka liječenja lijekom Transtec, potrebno je s bolesnikom dogovoriti strategiju liječenja, uključujući trajanje liječenja i ciljeve liječenja te plan završetka liječenja, u skladu sa smjernicama za liječenje boli. Tijekom liječenja potreban je čest kontakt između liječnika i bolesnika kako bi se procijenila potreba za nastavkom liječenja, razmotrio prekid liječenja i prilagodilo doziranje ako je potrebno. Kada bolesniku više nije potrebno liječenje lijekom Transtec, može biti preporučljivo postupno smanjivati dozu kako bi se spriječili simptomi ustezanja. U nedostatku odgovarajuće kontrole boli, potrebno je razmotriti moguću pojavu hiperalgezije, tolerancije i progresije osnovne bolesti (vidjeti dio 4.4).

Valja dati najnižu moguću dozu koja osigurava adekvatno uklanjanje boli. Za takvo adaptivno liječenje na raspolaganju su flasteri u tri doze: Transtec 35 µg/h, Transtec 52,5 µg/h te Transtec 70 µg/h.

Izbor početne doze: bolesnici koji prije toga nisu primali nikakve analgetike trebaju početi s flasterom najniže doze (Transtec 35 µg/h). Bolesnicima koji su prije dobivali neopijatne analgetike (WHO analgetik I stupnja) ili slabe opioide (WHO analgetik II stupnja) također trebaju početi s Transtecom 35 µg/h. Prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), primjena neopijatnih analgetika se može nastaviti u ovisnosti o općem zdravstvenom stanju bolesnika.

Kod prelaska bolesnika s nekog analgetika III stupnja (jaki opiodi) na Transtec i biranja početne doze flastera, u obzir valja uzeti prethodno liječenje, način primjene i srednju dnevnu dozu, kako bi se izbjegao recidiv boli. Preporuča se titrirati dozu individualno, počevši s najnižom jačinom flastera (Transtec 35 µg/h). Klinička iskustva su pokazala da pacijenti koji su prethodno liječeni višim dnevnim dozama jakog opioda (približno 120 mg morfina oralno), mogu započeti terapiju sljedećim flasterom više doze (vidjeti dio 5.1.)

Da bi se osigurala individualna prilagodba doze u određenom vremenskom periodu, trebaju biti dostupni dodatni analgetici brzog djelovanja tijekom titracije doze.

Dozu Transteca koja je potrebna valja prilagoditi potrebama svakog bolesnika ponaosob te kontrolirati u redovitim vremenskim razmacima.

Nakon primjene prvog Transtec flastera, koncentracija buprenorfina u serumu podjednako polako raste i u bolesnika prethodno liječenih analgeticima i u onih koji to nisu. Zbog toga je u početku malo vjerojatno da će učinak brzo nastupiti, pa se stoga analgetsko djelovanje treba prvi put procjenjivati tek nakon 24 sata.

Prethodnu analgetsku terapiju (s iznimkom transdermalnih opioda) treba zadržati u istoj dozi tijekom prvih 12 sati nakon prelaska na Transtec kao i odgovarajuće analgetike brzog djelovanja prema potrebi u sljedećih 12 sati.

Titracija doze i terapija održavanja

Transtec flaster treba mijenjati najkasnije nakon 96 sati (4 dana). Zbog prikladne primjene flaster se može mijenjati dva puta tjedno u pravilnim razmacima, na primjer uvijek ponedjeljkom ujutro i četvrtkom uvečer. Dozu valja individualno određivati sve dok se ne postigne analgetsko djelovanje. Ako se na kraju početnog razdoblja primjene (4 dana) ne postigne dovoljna analgezija, doza se može povećati ili uporabom više od jednoga Transtec flastera iste doze ili prelaskom na flaster sljedeće više doze. Istodobno se ne smije aplicirati više od dva flastera, bez obzira na njihovu dozu.

Prije primjene sljedećega Transteca više doze valja uzeti u obzir ukupnu dozu opioda koju je bolesnik dobivao kao dodatnu terapiju uz prethodni flaster, to jest ukupno potrebnu dozu opioda, te sukladno tome podesiti potrebnu dozu. Za liječenje probijajuće boli može biti potrebna dodatna primjena brzodjelujućih jakih analgetika, ne samo tijekom titracije doze već i tijekom terapije održavanja.

Ako su redovito potrebne dodatne doze analgetika, može se razmotriti prelazak na sljedeću višu jačinu flastera buprenorfina.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Transteca u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene. Ne preporuča se primjena ovog preparata u bolesnika te dobne skupine.

Stariji bolesnici

U starijih bolesnika nije potrebno podešavati dozu Transteca.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

S obzirom na to da se farmakokinetika buprenorfina ne mijenja tijekom zatajenja bubrega, Transtec se može koristiti i u bolesnika s renalnom insuficijencijom, a također i u bolesnika koji su na dijalizi.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Buprenorfin se metabolizira u jetri. Oštećena funkcija jetre može utjecati na jačinu i trajanje djelovanja buprenorfina. Stoga, bolesnike s insuficijencijom jetre valja pažljivo nadzirati tijekom liječenja Transtecom.

Način primjene

Transtec se nanosi na neiritiranu i čistu kožu, na ravnu površinu koja nije obrasla dlakom, no ne smije se nanositi na dio kože na kojem su veliki ožiljci. Na gornjem dijelu tijela najbolje ga je nanositi na gornji dio leđa ili dio prsnog koša ispod ključne kosti. Dlake valja odrezati škarama (ne smiju se brijati!). Za eventualno čišćenje mjesta aplikacije upotrebljava se voda. Ne smije se upotrebljavati sapun niti bilo koje sredstvo za čišćenje. Na dijelu kože koji je odabran za nanošenje flastera valja izbjegavati primjenu kožnih preparata koji bi mogli nepovoljno utjecati na njegovo prijanjanje.

Prije aplikacije koža mora biti potpuno suha. Transtec se nanosi odmah nakon što se izvadi iz vrećice. Nakon uklanjanja zaštitne folije, flaster treba dlanom ruke čvrsto pritisnuti na kožu i držati oko 30 sekundi. Kupanje, tuširanje ili plivanje ne utječe na flaster. No, flaster se ne smije izlagati prekomjernoj vrućini (npr. sauna, infracrveno zračenje).

Svaki se Transtec flaster nosi kontinuirano do 4 dana. Nakon uklanjanja prethodnog flastera, novi se nanosi na drugo mjesto na koži. Prije nego što se novi flaster može nanijeti na isto mjesto na koži, mora proći najmanje tjedan dana.

Trajanje primjene

Transtec se ne smije primjenjivati duže nego što je potrebno. Ukoliko je, s obzirom na prirodu i težinu bolesti, potrebno dugotrajno liječenje Transtecom, bolesnik se mora redovito i pažljivo nadzirati (prema potrebi, uz prekide liječenja) da bi se utvrdilo je li daljnje liječenje potrebno i u kojoj mjeri.

Prekid primjene Transteca

Nakon uklanjanja Transtec flastera postupno se smanjuje koncentracija buprenorfina u serumu zbog čega se određeno vrijeme održava analgetski učinak. To valja uzeti u obzir kada se nakon terapije Transtecom uzimaju drugi opiodi. Opće je pravilo: sljedeći opiod se ne smije primjenjivati unutar 24 sata nakon uklanjanja Transtec flastera. Trenutno se raspolaže samo s ograničenim podacima koji se odnose na početnu dozu drugih opioda koji bi se primjenjivali nakon prekida uporabe Transtec flastera.

4.3. Kontraindikacije

Transtec je kontraindiciran:

- kod preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- u bolesnika ovisnih o opijatima i u terapiji odvikavanja od narkotika
- u stanjima kada su centar za disanje i funkcija disanja teško oštećeni ili bi mogli biti oštećeni
- u bolesnika koji uzimaju MAO inhibitore ili su ih uzimali tijekom dva posljednja tjedna (vidjeti dio 4.5.)
- u bolesnika koji boluju od bolesti miastenia gravis
- u bolesnika s delirium tremensom
- u trudnoći (vidjeti dio 4.6.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Transec se smije upotrebljavati samo uz poseban oprez u slučaju akutne intoksikacije alkoholom, konvulzija, u bolesnika s ozljedom glave, u stanju šoka, gubitka svijesti nepoznata uzroka, kod povećanog intrakranijalnog tlaka bez mogućnosti ventilacije.

Buprenorfin povremeno izaziva depresiju disanja. Zbog toga je potreban oprez kada se liječe bolesnici s oštećenom funkcijom disanja ili bolesnici koji primaju lijek koji može uzrokovati depresiju disanja.

U ispitivanjima Transeca na zdravim dobrovoljcima i bolesnicima nisu zapaženi simptomi sindroma ustezanja. Ipak, nakon dugotrajne uporabe Transeca ne mogu se sasvim isključiti simptomi sindroma ustezanja, slični onima koji se javljaju nakon prekida uzimanja opijata, (vidjeti dio 4.8). Simptomi uključuju: nemir, anksioznost, nervozu, nesanicu, hiperkineziju, tremor i gastrointestinalne poremećaje.

U bolesnika koji zlorabe opijate, supstitucija s buprenorfinom može spriječiti apstinencijski sindrom. To je donekle rezultiralo zlouporabom buprenorfina, stoga liječnik treba biti oprezan kada ga propisuje bolesnicima za koje sumnja da imaju problem ovisnosti.

Tolerancija i poremećaj uporabe opioida (zlouporaba i ovisnost)

Tolerancija, fizička i psihička ovisnost te poremećaj uporabe opioida (engl. *Opioid use disorder*, OUD) mogu se razviti nakon ponavljane primjene opioida kao što je Transec. Ponavljana primjena lijeka Transec može dovesti do OUD-a. Viša doza i duže trajanje liječenja opioidima mogu povećati rizik razvoja OUD-a. Zlouporaba ili namjerna pogrešna primjena lijeka Transec može dovesti do predoziranja i/ili smrti. Rizik od razvoja OUD-a povećan je u bolesnika s osobnom ili obiteljskom (roditelji ili braća i sestre) anamnezom poremećaja uporabe psihoaktivnih tvari (uključujući poremećaj uzimanja alkohola), u trenutačnih korisnika duhana ili u bolesnika s osobnom anamnezom drugih poremećaja mentalnog zdravlja (npr. velika depresija, anksioznost i poremećaji ličnosti).

Prije početka liječenja lijekom Transec i tijekom liječenja potrebno je s bolesnikom dogovoriti ciljeve liječenja i plan završetka liječenja (vidjeti dio 4.2). Također, prije i tijekom liječenja bolesnika je potrebno upoznati s rizicima i znakovima OUD-a. Ako se ti znakovi pojave, bolesnike je potrebno savjetovati da se jave svom liječniku.

Bolesnike je potrebno pratiti radi moguće pojave znakova ponašanja povezanog s traženjem lijeka (npr. preuranjeni zahtjevi za novim izdavanjem lijeka). To uključuje provjeru istodobno uzimanih opioida i psihoaktivnih lijekova (kao što su benzodiazepini). Za bolesnike sa znakovima i simptomima OUD-a potrebno je razmotriti savjetovanje sa specijalistom za ovisnosti.

Buprenorfin se metabolizira u jetri. U bolesnika s poremećajima funkcije jetre može se promijeniti jačina i trajanje učinka. Zbog toga, tijekom liječenja takve bolesnike treba pažljivo nadzirati.

Sportaši bi trebali biti svjesni da ovaj lijek može izazvati pozitivnu reakciju na testove sportske doping kontrole.

Rizici od istodobne primjene sedativnih lijekova poput benzodiazepina ili srodnih tvari

Istodobna primjena lijeka Transtec i sedativnih lijekova poput benzodiazepina ili srodnih tvari može rezultirati sedacijom, respiratornom depresijom, komom i smrću. Zbog tih rizika, istodobno propisivanje s takvim sedativnim lijekovima treba biti rezervirano za bolesnike kod kojih nisu moguće alternativne mogućnosti liječenja. Ako je donesena odluka o istodobnom propisivanju lijeka Transtec sa sedativnim lijekovima, treba razmotriti smanjenje doze jednog ili obaju lijekova, a trajanje istodobnog liječenja treba biti što je kraće moguće.

Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog pojave znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom pogledu strogo se preporučuje informirati bolesnike i njihove negovatelje kako bi bili svjesni tih simptoma (vidjeti dio 4.5.).

Poremećaji disanja povezani sa spavanjem

Opioidi mogu uzrokovati poremećaje disanja povezane sa spavanjem, uključujući centralnu apneju tijekom spavanja (engl. *Central Sleep Apnoea*, CSA) i hipoksemiju povezanu sa spavanjem. Primjena opioida povećava rizik od CSA, koji je ovisan o dozi. U bolesnika u kojih se javi CSA, potrebno je razmotriti smanjenje ukupnog doziranja opioida.

Serotoninski sindrom

Istodobna primjena lijeka Transtec i drugih serotonergičkih lijekova kao što su inhibitori MAO, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) ili triciklički antidepresivi mogu dovesti do serotoninskog sindroma koji je stanje opasno po život (vidjeti dio 4.5.).

Ako je klinički opravdano istodobno liječenje drugim serotonergičkim lijekovima, savjetuje se pažljivo nadziranje bolesnika, posebno tijekom početka liječenja i povećanja doze.

Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promjene mentalnog statusa, autonomnu nestabilnost, neuromuskulatorne poremećaje i/ili simptome poremećaja probavnog sustava.

Ako se sumnja na serotoninski sindrom, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije ovisno o težini simptoma.

Pedijatrijska populacija

S obzirom da Transtec nije ispitivan u bolesnika mlađih od 18 godina, ne preporuča se njegova uporaba u bolesnika te dobne skupine.

Bolesnici s vrućicom / izloženi vrućini

Vrućica i visoka vanjska temperatura mogu povećati propusnost kože. Teoretski se tijekom liječenja Transtecom u takvim uvjetima može povišiti koncentracija buprenorfina u serumu. Stoga, za liječenja Transtecom valja obratiti pozornost na činjenicu da postoji veća mogućnost opioidnih reakcija u febrilnih bolesnika ili u osoba čija je temperatura kože povišena uslijed drugih razloga.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Pri primjeni MAO inhibitora u posljednjih 14 dana prije primjene opioida petidina zabilježene su po život opasne interakcije s utjecajem na središnji živčani sustav, respiratornu i kardiovaskularnu funkciju. Iste se interakcije ne mogu isključiti između MAO inhibitora i Transteca (vidjeti dio 4.3.).

Pri primjeni Transteca s drugim opijatima, anestheticima, hipnoticima, sedativima, antidepresivima, neurolepticima, te općenito s lijekovima koji imaju depresivni učinak na disanje i središnji živčani sustav, učinak na središnji živčani sustav može biti pojačan. Istodobna primjena lijeka Transtec s gabapentinoidima (gabapentin i pregabalin) može dovesti do respiratorne depresije, hipotenzije, duboke sedacije, kome ili smrti (vidjeti dio 4.4). To se također odnosi na alkohol.

Transtec je potrebno primjenjivati oprezno kada se primjenjuje sa:

- serotonergičkim lijekovima kao što su inhibitori MAO, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) ili triciklički antidepresivi zbog povećanja rizika od serotoniniskog sindroma, koji je stanje potencijalno opasno po život (vidjeti dio 4.4).

Pri istovremenoj primjeni s inhibitorima (npr. eritromicin, ketokonazol, ritonavir) ili induktorima (npr. deksametazon, karbamazepin, fenitoin, rifampicin) enzimskog sustava CYP 3A4, učinkovitost Transteca može se pojačati (inhibitori) ili oslabiti (induktori).

Lijekovi za smirenje poput benzodiazepina ili srodnih tvari

Istodobna primjena opioida i sedativnih lijekova poput benzodiazepina ili srodnih tvari povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresorskog učinka na središnji živčani sustav. Dozu Transteca i trajanje istodobnog liječenja treba ograničiti (vidjeti dio 4.4.).

Istodobna primjena buprenorfina s antikolinergicima ili lijekovima s antikolinergičkom aktivnosti (npr. triciklički antidepresivi, antihistaminici, antipsihotici, miorelaksansi, antiparkinsonici) može dovesti do pojačanih antikolinergičkih nuspojava.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje odgovarajući podaci o uporabi Transteca u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik u ljudi nije poznat.

Pred kraj trudnoće visoke doze buprenorfina mogu izazvati depresiju disanja novorođenčeta, čak i nakon kratkog razdoblja primjene. Dugotrajna primjena buprenorfina tijekom posljednja tri mjeseca trudnoće može u novorođenčeta uzrokovati apstinencijski sindrom.

Zbog toga je Transtec kontraindiciran tijekom trudnoće.

Dojenje

Buprenorfin se izlučuje u majčino mlijeko. Utvrđeno je da buprenorfin u štakora inhibira laktaciju. Transtec se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Djelovanje buprenorfina na plodnost u ljudi nije poznato. Buprenorfin nije imao učinak na plodnost u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Transtec značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Čak i onda kada se upotrebljava prema uputama, postoji mogućnost da Transtec do te mjere negativno djeluje na bolesnike reakcije da sigurnost u prometu i sposobnost rada na strojevima budu smanjeni.

To se posebno odnosi na početak liječenja, pri svakoj promjeni doze, te kada se Transtec upotrebljava zajedno s drugim supstancama s djelovanjem na središnji živčani sustav, uključujući alkohol, anksiolitike, sedative i hipnotike.

Bolesnici na koje lijek tako djeluje (npr. koji osjećaju omaglicu, pospanost, ili imaju zamućen vid ili dvoslike), ne smiju upravljati vozilom niti strojevima dok upotrebljavaju Transtec, te najmanje 24 sata nakon što uklone flaster.

Ako nisu prisutni gore spomenuti simptomi, ne znači nužno da će bolesnici koji su stabilizirani na određenoj dozi biti ograničeni.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene sustavne nuspojave bile su mučnina i povraćanje. Najčešće zabilježene lokalne nuspojave bile su eritem i pruritus.

Tablični popis nuspojava

Sljedeće nuspojave su zabilježene nakon primjene Transteca u kliničkim ispitivanjima te u postmarketinškom praćenju.

Učestalost nuspojava opisana je kao:

Vrlo često:	$\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)
Često:	$\geq 1/100$ i $< 1/10$ ($\geq 1\%$ i $< 10\%$)
Manje često:	$\geq 1/1000$ i $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ i $< 1\%$)
Rijetko:	$\geq 1/10000$ i $< 1/1000$ ($\geq 0,01\%$ i $< 0,1\%$)
Vrlo rijetko:	$< 1/10000$ ($< 0,01\%$)
Nepoznato:	ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

Poremećaji imunološkog sustava

- vrlo rijetko: ozbiljne alergijske reakcije*

Poremećaji metabolizma i prehrane

- rijetko: gubitak apetita

Psihijatrijski poremećaji

- manje često: konfuzija, poremećaj spavanja, nemir
- rijetko: psihotomimetički učinci (npr. halucinacije, anksioznost, noćne more), smanjen libido
- vrlo rijetko: ovisnost, promjenjivo raspoloženje

Poremećaji živčanog sustava

- često: omaglica, glavobolja
- manje često: sedacija, somnolencija
- rijetko: poremećaj koncentracije, smetnje u govoru, obamrlost, poremećaj ravnoteže, parestezija (npr. osjećaj bockanja ili žarenja na koži)
- vrlo rijetko: fascikulacija mišića, parageuzija

Poremećaji oka

- rijetko: smetnje vida, замуćen vid, edem kapaka
- vrlo rijetko: mioza

Poremećaji uha i labirinta

- vrlo rijetko: bol u uhu

Srčani poremećaji

- manje često: cirkulacijski poremećaji (kao što je hipotenzija ili, rijetko, čak i kolaps cirkulacije)
- rijetko: naleti vrućine

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

- često: dispneja
- rijetko: depresija disanja
- vrlo rijetko: hiperventilacija, štucanje

Poremećaji probavnog sustava

- vrlo često: mučnina
- često: povraćanje, konstipacija
- manje često: suha usta
- rijetko: žgaravica
- vrlo rijetko: snažan poriv na povraćanje

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

- vrlo često: eritem, pruritus
- često: egzantem, dijaforeza
- manje često: osip
- rijetko: urtikarija
- vrlo rijetko: pustule, vezikule
- nepoznato: kontaktni dermatitis, promjena boje na mjestu primjene

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

- manje često: retencija urina, smetnje pri mokrenju

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

- rijetko: smanjena erekcija

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

- često: edem, umor
- manje često: premorenost
- rijetko: simptomi ustezanja*, reakcije na mjestu primjene
- vrlo rijetko: bol u prsnom košu

*vidjeti opis odabranih nuspojava

Opis odabranih nuspojava

U nekim su se slučajevima pojavile kasne alergijske reakcije s izrazitim znakovima upale. U takvim slučajevima treba prekinuti liječenje Transtecom.

Ovisnost o lijeku

Ponavljana primjena lijeka Tramal može dovesti do razvoja ovisnosti o lijeku, čak i pri terapijskim dozama. Rizik od ovisnosti o lijeku može varirati ovisno o bolesnikovim individualnim čimbenicima rizika, doziranju i trajanju liječenja opioidom (vidjeti dio 4.4).

Prestankom primjene Transteca nije vjerojatno da će doći do razvoja simptoma ustezanja. Razlog tomu jest vrlo sporo odvajanje buprenorfina od opijatnih receptora te postupno smanjenje koncentracije buprenorfina u serumu (obično tijekom 30 sati nakon uklanjanja posljednjeg flastera). Ipak, nakon dugotrajne uporabe Transtec flastera, ne mogu se sasvim isključiti simptomi ustezanja slični onima koji se javljaju tijekom ustezanja od opijata, a to su: agitacija, anksioznost, nervoza, nesanica, hiperkinezija, tremor i gastrointestinalne smetnje.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Buprenorfin ima široku granicu sigurnosti. Zbog kontrolirane brzine otpuštanja malih količina buprenorfina u cirkulaciju, mala je vjerojatnost da će doći do visokih ili toksičnih koncentracija buprenorfina u krvi. Maksimalna koncentracija buprenorfina u serumu je deset puta manja nakon nanošenja flastera Transtec 70 µg/h nego nakon intravenske primjene terapijske doze buprenorfina od 0,3 mg.

Simptomi

Nakon predoziranja buprenorfina u načelu se mogu očekivati simptomi slični onima kod drugih opijatnih analgetika koji djeluju na središnji živčani sustav, a to su: depresija disanja, sedacija, pospanost, mučnina, povraćanje, kardiovaskularni kolaps te izrazita mioza. Nakon predoziranja opioidima može doći i do kome, respiratornog zastoja i smrti.

Liječenje

Valja primijeniti opće hitne mjere. Osigurati prohodnost dišnih putova (aspiracija!), održavati disanje i cirkulaciju ovisno o simptomima. Nalokson ima ograničen utjecaj na respiratornu depresiju uzrokovanu buprenorfinom. Potrebne su visoke ponovljene doze u obliku bolusa ili infuzija (na primjer počevši s bolus primjenom od 1-2 mg intravenozno). Kada se postigne odgovarajući antagonistički učinak preporučuje se uporaba infuzije da bi se održala konstantna razina naloksona u plazmi. Mora se uspostaviti odgovarajuća ventilacija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: opioidni analgetici, derivati oripavina
ATK oznaka: N02AE01

Buprenorfin je jaki opioid s agonističkom aktivnošću na µ-opioidnim receptorima i antagonističkom aktivnošću na κ-opioidnim receptorima. Buprenorfin ima općenite karakteristike morfina, ali posjeduje svoja specifična farmakološka i klinička svojstva.

Dodatno, brojni čimbenici, na primjer indikacija i klinička upotreba, način primjene i različitost pojedinih bolesnika, imaju utjecaj na analgeziju i zbog toga se to mora uzeti u obzir pri usporedbi analgetika.

U svakodnevnoj kliničkoj praksi, različiti opioidi se svrstavaju prema relativnoj jakosti, iako je to pojednostavljen pristup.

Relativna jakost buprenorfina, primijenjenog na različite načine i u različitim kliničkim uvjetima, opisana je u literaturi kako slijedi:

Morfin p.o. : BUP i.m. kao 1 : 67 – 150 (jednokratna doza; akutna bol)

Morfin p.o. : BUP s.l. kao 1: 60 – 100 (jednokratna doza, akutna bol; višekratna doza, kronična bol, maligna bol)

Morfin p.o. : BUP TTS kao 1 : 75 – 115 (višekratna doza, kronična bol)

Kratice:

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

Štetni učinci slični su onima drugih jakih opijatnih analgetika, a čini se da buprenorfin ima manji potencijal razvoja ovisnosti nego morfin.

5.2. Farmakokinetička svojstva

a) Opće karakteristike djelatne tvari

Vezanje buprenorfina na proteine plazme iznosi 96%.

Buprenorfin se metabolizira u jetri u N-dealkilbuprenorfin (norbuprenorfin) i u konjugate metabolita glukuronida. Dvije trećine lijeka eliminiraju se nepromijenjene u fecesu, a jedna trećina se eliminira kao konjugat nepromijenjena ili dealkilirana buprenorfina preko mokraćnog sustava. Postoje dokazi o enterohepatičnoj recirkulaciji buprenorfina.

Ispitivanja na kontrolnim i skotnim štakoricama pokazala su da buprenorfin prolazi kroz krvno-moždanu i placentarnu barijeru. Koncentracija u mozgu (koji je sadržavao samo nepromijenjeni buprenorfin) nakon parenteralne primjene bila je 2 – 3 puta viša od one nakon oralne primjene. Buprenorfin se poslije i.m. ili oralne primjene očito akumulira u gastrointestinalnom lumenu fetusa – vjerojatno zbog izlučivanja žuči, jer se enterohepatična cirkulacija još nije potpuno razvila.

b) Osobine Transteca u zdravih dobrovoljaca

Buprenorfin se nakon primjene Transteca apsorbira kroz kožu. Buprenorfin kontinuirano ulazi u sistemsku cirkulaciju kontroliranim otpuštanjem s ljepljivog matriks-sustava na polimerskoj bazi.

Nakon početne primjene Transteca postupno se povećava koncentracija buprenorfina u plazmi, a nakon 12 – 24 h u plazmi se dosegne minimalna djelotvorna koncentracija od 100 pg/ml. Iz studija s buprenorfin transdermalnim flasterom 35 µg/h u zdravih dobrovoljaca, ustanovljeni su prosječan C_{max} od 200 do 300 pg/ml i prosječan t_{max} od 60 do 80 h. U jednoj studiji su bili primijenjeni Transtec 35µg/h i Transtec 70µg/h na „cross-over“ uzorku. Iz te studije dokazana je proporcionalnost doze za različite jačine.

Nakon uklanjanja Transtec flastera, koncentracija se buprenorfina u plazmi postupno smanjuje, te se eliminira uz poluvrijeme eliminacije od oko 30 sati (u rasponu od 22 do 36). Zbog kontinuirane apsorpcije buprenorfina iz depoa na koži, eliminacija je sporija nego nakon intravenske primjene.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Standardna toksikološka ispitivanja nisu donijela dokaz o postojanju posebnih potencijalnih rizika za ljude. U testovima koji su provedeni na štakorima s ponovljenim dozama, smanjena je tjelesna težina.

U ispitivanjima plodnosti i opće reproduktivne sposobnosti na štakorima nisu zabilježeni štetni učinci. Ispitivanja na štakorima i kunićima otkrila su znakove fetotoksičnosti i povećani gubitak zametka nakon implantacije, iako samo u dozama toksičnim za majku.

Ispitivanja na štakorima, nakon liječenja ženki tijekom gestacije ili laktacije, pokazala su smanjen intrauterini rast, zakašnjeli razvoj određenih neuroloških funkcija te visoku stopu perinatalne/postnatalne smrtnosti u novorođenčadi. Dokazano je da su kompliciran porođaj i smanjena laktacija doprinijeli tim učincima. Nije bilo dokaza embriotoksičnosti, uključujući teratogenost, u štakora i kunića.

Ispitivanja mutagenog potencijala buprenorfina in- vitro i in- vivo nisu pokazala klinički relevantne učinke.

Dugoročnim ispitivanjima na štakorima i miševima nije pronađen dokaz kancerogenog potencijala koji je relevantan za ljude.

Raspoloživi toksikološki podaci nisu ukazivali na potencijal razvoja senzibilizacije na aditive transdermalnog flastera.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Ljepljiva matrica (sadrži buprenorfin): [(Z)-oktadek-9-en-1-il] oleat, povidon K90, 4-oksopentanska kiselina, poli[akrilna kiselina-ko-butylakrilat-ko-(2-etilheksil) akrilat-ko-vinilacetat] (5:15:75:5), umreženi

Ljepljiva matrica (bez buprenorfina): poli [akrilna kiselina-ko-butylakrilat-ko-(2-etilheksil) akrilat-ko-vinilacetat] (5:15:75:5), neumreženi

Razdjelna folija između ljepljivih matrica s i bez buprenorfina: poli(etilentereftalat) – folija

Podloga: poli (etilentereftalat) – tkanina

Zaštitna folija (koja prekriva ljepljivu matricu što sadrži buprenorfin) (mora se skinuti prije apliciranja flastera): poli(etilentereftalat) – folija, silikonizirana, s jedne strane presvučena aluminijem.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Tip pakiranja:

Zavarena sigurnosna („child-resistant“) vrećica koja se sastoji od identičnog gornjeg i donjeg sloja laminata koji se može spajati zagrijavanjem, uključuje (izvana prema unutra) papir, polietilen tereftalat, polietilen, aluminij i poli(akrilna kiselina-ko etilen) (= surlin).

Veličine pakiranja:

Pakiranja s 4, 8 ili 16 pojedinačno pakiranih flastera.

U prometu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2-18, Bad Vilbel, Njemačka

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Transtec 35 mikrogram/h transdermalni flaster: HR-H-479705231
Transtec 52,5 mikrogram/h transdermalni flaster: HR-H-906948213
Transtec 70 mikrogram/h transdermalni flaster: HR-H-025230904

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. listopada 2005.
Datum posljednje obnove odobrenja: 26. veljače 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

12/2025