

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Transtec 35 µg/h, 20 mg, system transdermalny, plaster
Transtec 52,5 µg/h, 30 mg, system transdermalny, plaster
Transtec 70 µg/h, 40 mg, system transdermalny, plaster

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Transtec 35 µg/h system transdermalny, plaster zawiera 20 mg buprenorfiny (*Buprenorphinum*) i uwalnia 35 mikrogramów buprenorfiny na godzinę w ciągu 96 godzin. Powierzchnia zawierająca substancję czynną: 25 cm².

Transtec 52,5 µg/h system transdermalny, plaster zawiera 30 mg buprenorfiny (*Buprenorphinum*) i uwalnia 52,5 mikrogramów buprenorfiny na godzinę w ciągu 96 godzin. Powierzchnia zawierająca substancję czynną: 37,5 cm².

Transtec 70 µg/h system transdermalny, plaster zawiera 40 mg buprenorfiny (*Buprenorphinum*) i uwalnia 70 mikrogramów buprenorfiny na godzinę w ciągu 96 godzin. Powierzchnia zawierająca substancję czynną: 50 cm².

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Transtec 35 µg/h - system transdermalny, plaster (w postaci plastra koloru cielistego o zaokrąglonych brzegach i powierzchni zawierającej substancję czynną 25 cm²).

Transtec 52,5 µg/h - system transdermalny, plaster (w postaci plastra koloru cielistego o zaokrąglonych brzegach i powierzchni zawierającej substancję czynną 37,5 cm²).

Transtec 70 µg/h - system transdermalny, plaster (w postaci plastra koloru cielistego o zaokrąglonych brzegach i powierzchni zawierającej substancję czynną 50 cm²).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ból o średnim i dużym nasileniu w przebiegu chorób nowotworowych i ból o dużym nasileniu w przebiegu innych schorzeń, jeżeli nie ustępuje po zastosowaniu nieopiodowych środków przeciwbólowych.

Transtec nie jest lekiem odpowiednim do leczenia ostrego bólu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Pacjenci w wieku powyżej 18 lat

Cele leczenia i jego przerwanie

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Transtec należy uzgodnić z pacjentem strategię leczenia, w tym czas trwania i cele leczenia, a także plan zakończenia leczenia, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia bólu. W trakcie leczenia lekarz i pacjent powinni pozostawać w częstym kontakcie, aby oceniać potrzebę kontynuowania leczenia, rozważyć jego przerwanie i, jeśli to konieczne, dostosowanie dawek. Gdy pacjent nie wymaga już leczenia produktem leczniczym Transtec, może być wskazane stopniowe zmniejszanie dawki, aby zapobiec objawom odstawienia. W przypadku braku wystarczającej kontroli bólu należy rozważyć możliwość wystąpienia hiperalgezji, tolerancji i progresji choroby podstawowej (patrz punkt 4.4).

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę leku.

Dostępne są trzy systemy transdermalne o różnej mocy w celu dostosowania terapii:

Transtec 35 µg/h, Transtec 52,5 µg/h i Transtec 70 µg/h.

Ustalenie dawki początkowej

U pacjentów, u których nie stosowano uprzednio żadnych środków przeciwbólowych leczenie należy rozpocząć od najmniejszej dawki – produktu leczniczego Transtec 35 µg/h. U pacjentów, u których uprzednio stosowano leki nieopiodowe zaliczane przez WHO do I stopnia drabiny analgetycznej lub słabe opioidy zaliczane przez WHO do II stopnia drabiny analgetycznej leczenie także należy rozpocząć od najmniejszej dawki – produktu leczniczego Transtec 35 µg/h.

Zgodnie z zaleceniami WHO, podawanie nieopiodowego środka przeciwbólowego może być kontynuowane w zależności od ogólnego stanu zdrowia pacjenta.

U pacjentów, u których stosowano już opioidy należące do III stopnia drabiny analgetycznej (silnie działające), aby zapobiec nawrotowi bólu, należy przy wyborze dawki początkowej buprenorfiny uwzględnić rodzaj stosowanego uprzednio produktu leczniczego, średnią dawkę dobową i drogę podawania. Jako zasadę zaleca się stopniowo zwiększać dawkę zaczynając leczenie od najmniejszej dawki zawartej w systemie transdermalnym Transtec 35 µg/h i indywidualnej oceny działania leku. Doświadczenie kliniczne wykazało, że u pacjentów leczonych uprzednio dużymi dawkami silnie działających opiodów (odpowiadających około 120 mg morfiny doustnie na dobę), można rozpocząć leczenie od większej dawki zawartej w systemie transdermalnym Transtec 52,5 µg/h (patrz także punkt 5.1).

W okresie stopniowego zwiększania dawki do czasu uzyskania pełnego działania większej dawki zawartej w systemie transdermalnym Transtec, należy w razie potrzeby zastosować krótko działające leki przeciwbólowe o natychmiastowym uwalnianiu.

Dawkowanie buprenorfiny może ulegać zmianie wraz ze zmianą stopnia nasilenia dolegliwości bólowych i powinno być regularnie weryfikowane.

Po zastosowaniu po raz pierwszy produktu leczniczego Transtec system transdermalny, plaster stężenie buprenorfiny w surowicy zwiększa się stopniowo i powoli, zarówno u pacjentów, którzy wcześniej przyjmowali leki przeciwbólowe, jak i ich nie przyjmowali. Dlatego też na początku leczenia mało prawdopodobny jest szybki początek działania. Pierwszej oceny działania przeciwbólowego produktu należy dokonać po upływie 24 godzin.

Uprzednio stosowane leczenie przeciwbólowe (z wyjątkiem systemów transdermalnych zawierających opioidy) należy kontynuować podczas pierwszych 12 godzin po zastosowaniu systemu transdermalnego Transtec, a w ciągu następnych 12 godzin w razie potrzeby stosować krótko działający odpowiedni lek przeciwbólowy.

Ustalenie dawki i dawkowanie podtrzymujące

Pojedynczy system transdermalny należy zmieniać co 96 godzin (najpóźniej po 4 dobach).

W celu wygodniejszego stosowania, system transdermalny należy zmieniać dwa razy w tygodniu, w regularnych odstępach czasu, w te same dni tygodnia, np. w poniedziałki rano i czwartki wieczorem. W celu uzyskania skutecznego działania przeciwbólowego dawkę produktu należy ustalać indywidualnie.

Jeżeli działanie przeciwbólowe produktu jest niewystarczające pod koniec okresu działania pierwszego systemu transdermalnego (po 96 godzinach), można zastosować większą dawkę zarówno

poprzez równoczesne zastosowanie drugiego systemu transdermalnego z tą samą dawką, jak i zmianę na system zawierający większą dawkę.

Niezależnie od dawki, jednocześnie można zastosować tylko dwa plastry.

Przed zastosowaniem większej dawki produktu Transtec należy wziąć pod uwagę dawkę buprenorfiny w postaci tabletek podjęzykowych przyjmowaną jako uzupełnienie wcześniejszej terapii systemem transdermalnym w mniejszej dawce.

Pacjenci wymagający dodatkowych leków przeciwbólowych (np. do opanowania bólu) jako uzupełnienie leczenia systemem transdermalnym mogą przyjmować 1 do 2 tabletek 0,2 mg buprenorfiny podjęzykowo co 24 godziny.

Jeżeli do wystarczającego działania przeciwbólowego konieczne jest systematyczne stosowanie dodatkowo (oprócz plastra) 0,4 mg do 0,6 mg buprenorfiny w postaci tabletek podjęzykowych, należy zastosować system transdermalny zawierający większą dawkę.

Dzieci i młodzież

Nie ma badań dotyczących stosowania produktu Transtec u pacjentów w wieku poniżej 18 lat, w związku z czym nie zaleca się stosowania produktu w tej grupie wiekowej.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności zmiany dawkowania produktu.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Buprenorfinę można stosować u pacjentów z niewydolnością nerek, ponieważ u tych pacjentów jej farmakokinetyka nie ulega zmianie.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Buprenorfina jest metabolizowana w wątrobie. Siła i czas działania mogą ulec zmianie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjentów z niewydolnością wątroby leczonych buprenorfiną należy poddać dokładnej obserwacji.

Sposób podawania

Plastry produktu Transtec należy umieszczać na obszarach skóry płaskich, niepodrażnionych, nieowłosionych, bez rozległych zbliznowaceń. Zalecane miejsca aplikacji w górnej części ciała, to górna część pleców i okolica podobojczykowa klatki piersiowej. Przed zastosowaniem produktu owłosienie należy usunąć nożyczkami (nie golić). Jeżeli skóra przed zastosowaniem produktu wymaga oczyszczenia, należy umyć ją wodą. Nie należy w tym celu stosować mydła ani żadnego innego środka myjącego. Należy unikać stosowania preparatów pielęgnacyjnych na obszary skóry, na które ma być przyklejony system transdermalny, ponieważ może to pogorszyć jego przyczepność.

Skórę przed nałożeniem systemu transdermalnego należy dokładnie osuszyć. Transtec należy umieścić na skórze niezwłocznie po wyjęciu z saszetki. Po usunięciu osłonki warstwy uwalniającej substancję czynną, system transdermalny należy silnie przycisnąć dłońią i trzymać przez około 30 sekund. W trakcie noszenia systemu transdermalnego można kąpać się, brać prysznic i pływać; nie należy poddawać go nadmiernemu działaniu gorąca (jak sauna, promieniowanie podczerwone).

System transdermalny Transtec należy nosić do 96 godzin, następnie usunąć. Każdy następny system transdermalny należy umieszczać w innym miejscu na skórze.

Produkt można zastosować w to samo miejsce dopiero po upływie co najmniej tygodnia.

Okres stosowania

Produktu Transtec nie należy stosować dłużej niż to jest konieczne. Podczas długotrwałego stosowania, biorąc pod uwagę charakter i nasilenie choroby, należy uważnie obserwować pacjenta w celu ustalenia, czy właściwe jest dalsze leczenie i jak długo powinno ono trwać, w razie konieczności robiąc przerwy w leczeniu.

Odstawienie produktu

Po usunięciu produktu Transtec stężenie buprenorfiny w surowicy zmniejsza się stopniowo, dlatego działanie przeciwbólowe utrzymuje się jeszcze przez pewien czas. Należy to brać pod uwagę w razie zmiany na inny lek opioidowy. Przez 24 godziny po usunięciu systemu transdermalnego Transtec nie

należy stosować innego leku opioidowego. Informacje dotyczące początkowej dawki innych opioidów po odstawieniu produktu Transtec są jak dotychczas ograniczone.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- stosowanie w celu leczenia pacjentów uzależnionych od opioidów i zespołu abstynencyjnego;
- istniejąca lub zagrażająca niewydolność ośrodka oddechowego;
- stosowanie u pacjentów leczonych inhibitorami MAO, również w ciągu 2 tygodni przed zastosowaniem produktu Transtec (patrz punkt 4.5);
- *miasthenia gravis* (męczliwość mięśni);
- *delirium tremens* (majaczenie alkoholowe);
- ciąża (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z ostrym zatruciem alkoholowym, napadami drgawek, urazami głowy, we wstrząsie, z zaburzeniami świadomości o nieznanej etiologii, ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym i bez możliwości zastosowania wentylacji mechanicznej.

Buprenorfina czasami powoduje zahamowanie czynności ośrodka oddechowego. Dlatego też należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami oddychania lub stosujących leki mogące hamować ośrodek oddechowy.

Buprenorfina ma znacznie mniejszy potencjał uzależniający niż opioidy, będące czystymi agonistami. U zdrowych ochotników i pacjentów w badaniach klinicznych nie obserwowano zespołu abstynencyjnego po jej odstawieniu. Jednakże po długotrwałym stosowaniu nie można całkowicie wykluczyć wystąpienia zespołu uzależnienia podobnego do występującego po innych opioidach (patrz punkt 4.8), do objawów którego należą: pobudzenie, niepokój, nerwowość, bezsenność, pobudzenie ruchowe, drżenie oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

U pacjentów nadużywających opioidów, substytucja buprenorfiną może zapobiec wystąpieniu objawów zespołu abstynencyjnego. W wyniku tego odnotowano przypadki nadużywania buprenorfiny, w związku z czym należy zachować ostrożność w przepisывaniu produktu pacjentom podejrzanym o uzależnienie od leków.

Tolerancja i zaburzenia związane ze stosowaniem opioidów (nadużywanie i uzależnienie)

Po wielokrotnym podaniu opioidów, takich jak produkt leczniczy Transtec może rozwinąć się tolerancja, uzależnienie fizyczne i psychiczne oraz zaburzenia związane z używaniem opioidów (OUD). Powtarzające się stosowanie produktu leczniczego Transtec może prowadzić do OUD.

Większa dawka i dłuższy czas leczenia opioidami mogą zwiększać ryzyko rozwoju OUD.

Nadużywanie lub celowe niewłaściwe stosowanie produktu Transtec może prowadzić do przedawkowania i/lub zgonu. Ryzyko wystąpienia OUD jest zwiększone u pacjentów, u których w wywiadzie lub w wywiadzie rodzinnym (rodzice lub rodzeństwo) odnotowano zaburzenia związane z zażywaniem substancji psychoaktywnych (w tym zaburzenia związane z nadużywaniem alkoholu), u pacjentów aktualnie palących tytoń lub z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie (np. ciężką depresją, stanami lękowymi i zaburzeniami osobowości).

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Transtec i w trakcie leczenia należy uzgodnić z pacjentem cele leczenia i plan odstawienia leku (patrz punkt 4.2). Przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie należy również poinformować pacjenta o ryzyku i objawach OUD. W razie wystąpienia takich objawów należy zalecić pacjentom skontaktowanie się z lekarzem.

Pacjenci będą wymagać monitorowania pod kątem oznak zachowań związanych z poszukiwaniem leków (np. zbyt wczesne prośby o uzupełnienie leków). Obejmuje to przegląd jednocześnie

przyjmowanych opioidów i leków psychoaktywnych (takich jak benzodiazepiny). W przypadku pacjentów z oznakami i objawami OUD należy rozważyć konsultację ze specjalistą ds. uzależnień.

Buprenorfina jest metabolizowana przez wątrobę. Jej siła i czas działania mogą ulec zmianie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w związku z tym należy takich pacjentów uważnie obserwować podczas stosowania produktu leczniczego Transtec.

Sportowcy powinni mieć świadomość, że ten produkt leczniczy może powodować pozytywny wynik kontrolnych testów antydopingowych.

Zaburzenia oddychania podczas snu

Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania podczas snu, w tym centralny bezdech senny (CBS) i hipoksemię. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko wystąpienia CBS w sposób zależny od dawki. U pacjentów, u których występuje CBS należy rozważyć zmniejszenie całkowitej dawki opioidów.

Ryzyko jednoczesnego stosowania uspokajających produktów leczniczych, takich jak benzodiazepiny lub pokrewne produkty lecznicze

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Transtec i uspokajających produktów leczniczych, takich jak benzodiazepiny lub pokrewne produkty lecznicze, może powodować działanie uspokajające, depresję oddechową, śpiączkę i zgon. Ze względu na takie zagrożenia jednoczesne przepisywanie takich produktów leczniczych o działaniu uspokajającym powinno być ograniczone do pacjentów, u których alternatywne opcje leczenia nie są możliwe. Jeżeli zostanie podjęta decyzja o przepisaniu produktu Transtec jednocześnie z uspokajającymi produktami leczniczymi, należy zastosować najmniejszą możliwą dawkę produktu Transtec, a czas jednoczesnego leczenia powinien być jak najkrótszy.

Stan pacjentów należy ściśle monitorować w celu wykrycia wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych depresji oddechowej i działania uspokajającego. W związku z tym zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów o możliwości wystąpienia takich objawów (patrz punkt 4.5).

Zespół serotoninowy

Jednoczesne podawanie leku Transtec i innych leków serotoninergicznych, takich jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy (SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy i noradrenaliny (SNRI) lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, może prowadzić do zespołu serotoninowego, choroby mogącej zagrażać życiu (patrz punkt 4.5).

Jeśli jednoczesne przyjmowanie innych leków serotoninergicznych jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia i podczas zwiększania dawki.

Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego, niestabilność autonomiczną, zaburzenia nerwowo-mięśniowe lub objawy dotyczące układu pokarmowego.

Jeśli podejrzewa się występowanie zespołu serotoninowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia, w zależności od nasilenia objawów.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Transtec u osób w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak wystarczających badań w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z gorączką i narażeni na działanie zewnętrznych źródeł ciepła

Gorączka i wysoka temperatura otoczenia mogą zwiększyć przenikanie leku przez skórę.

Teoretycznie w takich przypadkach stężenie buprenorfiny w surowicy może ulec zwiększeniu podczas stosowania produktu leczniczego Transtec. Tym samym należy brać po uwagę możliwość nasilenia działania produktu u pacjentów gorączkujących lub o zwiększonej z innych powodów temperaturze skóry.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W wypadku stosowania inhibitorów MAO w ciągu 14 dni poprzedzających zastosowanie opioidu petydyny obserwowano zagrażające życiu reakcje dotyczące ośrodkowego układu nerwowego, zaburzenia czynności ośrodka oddechowego i naczyniowo-sercowego.

Nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia takich samych interakcji w przypadku stosowania buprenorfiny (patrz punkt 4.3).

W razie równoczesnego stosowania produktu leczniczego Transtec z innymi opioidami, środkami znieczulającymi, lekami nasennymi, uspokajającymi, przeciwdepresyjnymi, neuroleptykami i innymi lekami hamującymi czynność ośrodkowego układu nerwowego (OUN), objawy ze strony OUN mogą ulec nasileniu. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Transtec z gabapentynoidami (gabapentyną i pregabalina) może prowadzić do depresji ośrodkowego oddechowego, niedociśnienia, głębokiej sedacji, śpiączki lub zgonu (patrz punkt 4.4).

Dotyczy to również alkoholu.

Lek Transtec należy stosować ostrożnie w przypadku jednoczesnego podawania:

- serotonergicznym produktom leczniczym, takich jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, ponieważ zwiększają one ryzyko zespołu serotoninowego, choroby mogącej zagrażać życiu (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów lub induktorów CYP 3A4 może odpowiednio zwiększyć (inhibitory) lub zmniejszyć (induktory) skuteczność produktu Transtec.

Uspokajające produkty lecznicze takie jak benzodiazepiny lub pokrewne produkty lecznicze

Jednoczesne stosowanie opioidów z uspokajającymi produktami leczniczymi, takimi jak benzodiazepiny lub pokrewne zwiększa ryzyko działania uspokajającego, depresji oddechowej, śpiączki i śmierci ze względu na dodatkowe działanie depresyjne na OUN. Dawka produktu leczniczego Transtec i czas jednoczesnego stosowania powinny być ograniczone (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne podawanie buprenorfiny z lekami przeciwocholinergicznymi lub lekami o działaniu przeciwocholinergicznym (np. trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, lekami antyhistaminowymi, lekami przeciwpsychotycznymi, lekami zwiadcującymi mięśnie, lekami stosowanymi w chorobie Parkinsona) może powodować nasilenie przeciwocholinergicznym działań niepożądanych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Transtec w okresie ciąży.

W badaniach na zwierzętach obserwowano toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Potencjalne ryzyko stosowania u kobiet ciężarnych jest nieznane.

Buprenorfina stosowana w wysokich dawkach w ostatnich tygodniach ciąży zwiększa możliwość zahamowania czynności ośrodka oddechowego noworodka nawet po krótkim okresie stosowania.

Długotrwałe stosowanie buprenorfiny w ciągu 3 ostatnich miesięcy ciąży może spowodować wystąpienie zespołu abstynencyjnego u noworodka.

Stosowanie produktu podczas ciąży jest przeciwwskazane.

Karmienie piersią

Buprenorfina przenika do mleka ludzkiego. U szczurów buprenorfina hamuje laktację.

Nie należy jej stosować podczas karmienia piersią.

Płodność

Nie jest znany efekt działania buprenorfiny na płodność u ludzi. Buprenorfina nie wpływała na płodność w badaniach na zwierzętach (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Transtec wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Stosowany nawet zgodnie z zaleceniami produkt leczniczy Transtec może wpłynąć niekorzystnie na reakcje pacjenta, pogarszając zdolność uczestniczenia w ruchu ulicznym i obsługiwanie maszyn. Dotyczy to zwłaszcza etapu rozpoczęcia leczenia, momentu zmiany dawki i jeżeli produkt leczniczy Transtec jest stosowany jednocześnie z innymi substancjami działającymi ośrodkowo jak alkohol, leki uspokajające i nasenne.

Pacjenci, których to dotyczy (np. z zawrotami głowy, senni, u których występuje nieostre lub podwójne widzenie) nie powinni prowadzić pojazdów lub obsługiwać maszyn podczas stosowania produktu leczniczego Transtec i co najmniej 24 godziny po usunięciu systemu transdermalnego.

U pacjentów z ustaloną, specyficzną dawką nie ma konieczności podjęcia restrykcyjnych działań, jeżeli objawy wymienione powyżej nie występują.

4.8 Działania niepożądane

Podane niżej działania niepożądane po zastosowaniu buprenorfiny wystąpiły w badaniach klinicznych i codziennej praktyce.

Częstość ich występowania określono następująco:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

a) Najczęściej zgłaszanymi układowymi działaniami niepożądanymi były nudności i wymioty.

Najczęściej zgłaszanymi miejscowymi działaniami niepożądanymi były rumień i świąd.

b)

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: ciężkie odczyny alergiczne*

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Rzadko: utrata łaknienia

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: splątanie, zaburzenia snu, niepokój ruchowy

Rzadko: objawy psychotyczne (np. omamy, uczucie lęku, koszmary senne), zmniejszenie popędu płciowego

Bardzo rzadko: uzależnienie, nagłe zmiany nastroju

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty, bóle głowy

Niezbyt często: nadmierne uspokojenie, senność

Rzadko: pogorszenie koncentracji, zaburzenia mowy, uczucie zdrętwienia, zaburzenia równowagi, parestezje (np. uczucie klucia lub palenia skóry)

Bardzo rzadko: drgania pęczkowe mięśni, nieprawidłowe odczuwanie smaku

Zaburzenia oka

Rzadko: zaburzenia widzenia, nieostre widzenie, obrzęk powiek

Bardzo rzadko: zwężenie źrenic

Zaburzenia ucha i błędnika

Bardzo rzadko: ból uszu

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: zaburzenia krążenia (jak niedociśnienie tętnicze lub rzadko nawet zapaść naczyniowa)

Rzadko: uderzenia gorąca

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: duszność

Rzadko: zahamowanie ośrodka oddechowego

Bardzo rzadko: hiperwentylacja, czkawka

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności

Często: wymioty, zaparcia

Niezbyt często: suchość w jamie ustnej

Rzadko: zgaga

Bardzo rzadko: odruchy wymiotne

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: rumień, świąd

Często: wysypka, obfite pocenie

Niezbyt często: osutka

Rzadko: miejscowe reakcje alergiczne z zaznaczonymi cechami zapalenia

Bardzo rzadko: krosty i pęcherzyki

Nieznana: kontaktowe zapalenie skóry, przebarwienie skóry w miejscu podania

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: zatrzymanie moczu, zaburzenia mikcji

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko: zmniejszenie wzwodu

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: obrzęki, uczucie zmęczenia

Niezbyt często: znużenie

Rzadko: zespół abstynencyjny*, reakcje związane z miejscem podania

Bardzo rzadko: ból w klatce piersiowej

*patrz część c)

c) W niektórych przypadkach występują opóźnione odczyny alergiczne z zaznaczonymi cechami zapalenia. W takich przypadkach lek należy odstawić.

Uzależnienie od leków

Wielokrotne stosowanie produktu leczniczego Transtec, nawet w dawkach terapeutycznych, może prowadzić do uzależnienia od leku. Ryzyko uzależnienia od leków może się różnić w zależności od indywidualnych czynników ryzyka występujących u pacjenta, dawki i czasu trwania leczenia opioidami (patrz punkt 4.4).

Buprenorfina ma mały potencjał uzależniający. Po jej odstawieniu wystąpienie zespołu abstynencyjnego jest mało prawdopodobne. Spowodowane jest to bardzo powolną dysocjacją buprenorfiny od receptora opioidowego i stopniowym zmniejszaniem się (zwykle ponad 30 godzin od usunięcia systemu transdermalnego) jej stężenia w surowicy.

Jednak po długotrwałym stosowaniu leku nie można całkowicie wykluczyć wystąpienia zespołu abstynencyjnego podobnego do występującego po odstawieniu opioidów.

Do objawów tego zespołu należą: pobudzenie, uczucie lęku, nerwowość, bezsenność, nadmierna ruchliwość, drżenia i zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Buprenorfina ma szeroki margines bezpieczeństwa. Wystąpienie dużego czy toksycznego stężenia buprenorfiny w surowicy jest nieprawdopodobne ze względu na kontrolowane uwalnianie małej dawki substancji do krwi. Maksymalne stężenie buprenorfiny w surowicy po zastosowaniu systemu transdermalnego Transtec 70 µg/h jest sześć razy mniejsze niż po dożylniej dawce terapeutycznej 0,3 mg.

Objawy

Zasadniczo po przedawkowaniu buprenorfiny należy spodziewać się objawów podobnych do występujących po innych ośrodkowo działających opioidach. Należą do nich: zahamowanie czynności ośrodka oddechowego, nadmierne uspokojenie, senność, nudności, wymioty, zapasć sercowo-naczyniowa oraz zwężenie źrenic.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Stosuje się ogólnie przyjęte metody. Należy zapewnić drożność dróg oddechowych (niebezpieczeństwo aspiracji!), kontrolować oddychanie i czynność układu krążenia, zależnie od istniejących objawów. Przydatność naloksonu w antagonizowaniu zahamowania ośrodka oddechowego jest ograniczona i występuje tylko po stosowaniu dużych dawek. Konieczne są wysokie dawki, podawane w postaci powtarzanych bolusów lub wlewów (na przykład rozpoczynając od podania dożylnego w bolusie 1-2 mg. Po osiągnięciu odpowiedniego działania antagonistycznego zaleca się podawanie wlewu w celu utrzymania stałego poziomu naloksonu w osoczu). Dlatego też należy zapewnić właściwą wentylację.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: opioidy, pochodne oripawiny; kod ATC: N02AE01.

Buprenorfina jest silnym opioidem o działaniu agonistycznym na receptory μ i antagonistycznym na receptory κ . Buprenorfina wykazuje zasadniczo cechy charakterystyczne dla morfiny, lecz ma szczególne zalety farmakologiczne i kliniczne.

Ponadto, na działanie przeciwbólowe mają wpływ liczne czynniki, jak wskazania, miejsce w klinicznym stosowaniu, sposób stosowania i zmienność międzyosobnicza i należy je uwzględnić przy porównywaniu leków przeciwbólowych.

W praktyce codziennej jest stosowany ranking różnych opioidów co do ich siły działania przeciwbólowego, chociaż należy to uważać za uproszczenie.

Względna siła działania buprenorfiny w różnych postaciach farmaceutycznych i różnych wskazaniach została opisana w literaturze jak poniżej:

- morfina *p.o.*: BUP *i.m.* jak 1 : 67 - 150 (dawka pojedyncza, model ostrego bólu);
- morfina *p.o.*: BUP *s.l.* jak 1 : 60 – 100 (dawka pojedyncza, model ostrego bólu; dawka wielokrotna, ból przewlekły, ból nowotworowy);
- morfina *p.o.*: BUP TTS jak 1 : 75 – 115 (dawka wielokrotna, ból przewlekły).

Skróty:

p.o. = doustnie; *i.m.* = domięśniowo; *s.l.* = podjęzykowo; TTS = przezskórnice;

BUP = buprenorfina

Działania niepożądane są podobne do występujących po innych silnych opioidowych środkach przeciwbólowych. Buprenorfina wydaje się mieć mniejsze właściwości uzależniające niż morfina.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

a) Ogólna charakterystyka substancji czynnej

Buprenorfina wiąże się w około 96% z białkami osocza.

Metabolizowana jest w wątrobie do N-dealkilobuprenorfiny (norbuprenorfiny) i do sprzężonych z kwasem glukuronowym metabolitów. $\frac{2}{3}$ leku jest wydalone w postaci nie zmienionej w kale, a $\frac{1}{3}$ w postaci sprzężonej lub zdealkilowanej w moczu.

Istnieją dowody, że lek podlega krążeniu jelitowo-wątrobowemu.

Badania przeprowadzone u ciężarnych i nieciężarnych samic szczurów wykazały przenikanie leku przez barierę krew – mózg i również przez łożysko. Stężenia buprenorfiny w tkance mózgowej (zawierającej jedynie niezmienną substancję) po podaniu parenteralnym były od 2 do 3 razy większe niż po podaniu doustnym. Po domięśniowym lub doustnym podaniu buprenorfina osiągała duże stężenie w świetle przewodu pokarmowego płodu – prawdopodobnie wskutek wydzielania z żółcią, jako że krążenie jelitowo-wątrobowe nie było jeszcze w pełni rozwinięte.

b) Ogólna charakterystyka produktu leczniczego Transtec u zdrowych ochotników

Po przyklejeniu systemu transdermalnego buprenorfina jest wchłaniana przez skórę. Ciągłe przenikanie leku do krążenia ustrojowego następuje poprzez kontrolowane uwalnianie z układu adhezyjnej matrycy zbudowanej z polimerów.

Po pierwszym zastosowaniu systemu transdermalnego stężenie buprenorfiny w surowicy stopniowo zwiększa się.

Po 12 do 24 godzinach występuje minimalne stężenie skuteczne 100 pg/ml. Z badań z systemem uwalniającym 35 µg/h, przeprowadzonych z udziałem zdrowych ochotników wynikało średnie $C_{\max}$ od 200 do 300 pg/ml, a średnie $t_{\max}$ od 60 do 80 godzin. W jednym badaniu przeprowadzonym jako skrzyżowane, zastosowano Transtec 35 µg/h i Transtec 70 µg/h. Na podstawie tego badania wykazano proporcjonalność działania w zależności od zastosowanej dawki. Po usunięciu systemu transdermalnego stężenie buprenorfiny w surowicy zmniejsza się w sposób ciągły; ulega ona wydaleniu ze średnim okresem półtrwania około 30 godzin (od 22 do 36). Ze względu na utrzymujące się po usunięciu systemu transdermalnego wchłanianie buprenorfiny ze skóry, wydalenie jest wolniejsze niż po zastosowaniu dożylnym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Standardowe badania toksykologiczne nie wykazały ryzyka stosowania produktu u ludzi.

Długotrwale stosowana w badaniach u szczurów buprenorfina powodowała zmniejszenie przyrostu masy ciała.

W badaniach płodności oraz zdolności reprodukcyjnej u szczurów nie obserwowano działania szkodliwego. W badaniach u szczurów i królików wykazano toksyczne działanie na płód i zwiększoną liczbę wczesnych poronień, jednak tylko w dawkach toksycznych dla matki.

Badania przeprowadzone u ciężarnych i karmiących samic szczurów wykazały zmniejszenie wewnątrzmacicznego wzrostu płodu, opóźnienie rozwoju niektórych funkcji neurologicznych oraz dużą śmiertelność około i pourodzeniową noworodków. Wykazano, że przyczyniły się do powyższych zaburzeń powikłania porodu oraz upośledzenie laktacji. Nie stwierdzono działania toksycznego ani teratogennego na płód u szczurów i królików.

Badania *in vitro* i *in vivo* działania mutagennego buprenorfiny nie wykazały żadnych związanych z jej stosowaniem skutków klinicznych.

W badaniach przewlekłych u szczurów i myszy nie było żadnych danych na działanie kancerogenne produktu, które można by było odnieść do ludzi.

Dostępne dane toksykologiczne nie wykazują właściwości uczulających substancji pomocniczych systemu transdermalnego Transtec.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Matryca adhezyjna (zawierająca buprenorfinę): oleinian (Z)-oktadeka-9-en-1-ylu, powidon K90, kwas 4-oksopentanowy, usieciowany poli(kwas akrylowy-ko-akrylan butylu-ko-akrylan-2-etyloheksylu-ko-octan winylu), w stosunku 5:15:75:5.

Matryca adhezyjna (nie zawierająca buprenorfiny): nieusieciowany poli(kwas akrylowy-ko-akrylan butylu-ko-akrylan-2-etyloheksylu-ko-octan winylu), w stosunku 5:15:75:5.

Folia separująca umieszczona między matrycami adhezyjnymi z i bez buprenorfiny: folia z poli(tereftalanu etylenu).

Zewnętrzna warstwa pokrywająca: poli(tereftalan etylenu).

Oślonka usuwalna pokrywająca powierzchnię matrycy adhezyjnej zawierającej buprenorfinę – (powinna być usunięta bezpośrednio przed zastosowaniem) silikonowana folia z poli (tereftalanu etylenu), jednostronnie aluminiowana.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Rodzaj opakowania bezpośredniego:

Saszetka z laminatu Papier/PET/LDPE/Aluminium/Surlyn, zawierająca zabezpieczenie przed otwarciem przez dzieci.

Rodzaj opakowania zewnętrznego:

Pudełko tekturowe zawierające systemy transdermalne w saszetkach.

Wielkość opakowania

Opakowania zawierające 3, 5 i 10 pakowanych pojedynczo w saszetki plastrów.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Transtec 35 µg/h pozwolenie nr 9661
Transtec 52,5 µg/h pozwolenie nr 9662
Transtec 70 µg/h pozwolenie nr 9663

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.12.2002.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05.09.2012.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO