

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Septrapat 5 microgrammi/ora cerotto transdermico
Septrapat 10 microgrammi/ora cerotto transdermico
Septrapat 20 microgrammi/ora cerotto transdermico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Septrapat 5 microgrammi/ora cerotto transdermico
Ogni cerotto transdermico contiene 5 mg di buprenorfina in un'area di 6,25 cm², rilasciando un valore nominale di 5 microgrammi di buprenorfina per ora.

Septrapat 10 microgrammi/ora cerotto transdermico
Ogni cerotto transdermico contiene 10 mg di buprenorfina in un'area di 12,5 cm², rilasciando un valore nominale di 10 microgrammi di buprenorfina per ora.

Septrapat 20 microgrammi/ora cerotto transdermico
Ogni cerotto transdermico contiene 20 mg di buprenorfina in un'area di 25 cm², rilasciando un valore nominale di 20 microgrammi di buprenorfina per ora.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico.

[5 microgrammi/ora]
Cerotto rettangolare di colore beige con una dimensione totale del cerotto di 21 cm², con bordi arrotondati e con stampato in blu "Buprenorphin" e "5µg/h"

[10 microgrammi/ora]
Cerotto rettangolare di colore beige con una dimensione totale del cerotto di 33 cm², con bordi arrotondati e con stampato in blu "Buprenorphin" e "10µg/h"

[20 microgrammi/ora]
Cerotto rettangolare di colore beige con una dimensione totale del cerotto di 52 cm², con bordi arrotondati e con stampato in blu "Buprenorphin" e "20µg/h"

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del dolore non maligno di intensità moderata quando è necessario un oppioide per ottenere un'analgesia adeguata.

Septrapat non è adatto per il trattamento del dolore acuto.

Septrapat è indicato negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Pazienti di età pari o superiore a 18 anni

Buprenorfina 5 microgrammi/ora cerotto transdermico deve essere usato come dose iniziale.

Si deve prendere in considerazione il precedente uso di oppioidi da parte del paziente (vedere paragrafo 4.5), nonché le sue attuali condizioni generali e il suo stato di salute.

Titolazione

Durante la fase iniziale del trattamento con buprenorfina, possono essere necessari analgesici supplementari a breve durata d'azione (vedere paragrafo 4.5) secondo necessità fino al raggiungimento dell'efficacia analgesica con buprenorfina.

La dose di buprenorfina può essere titolata in aumento come indicato dopo 3 giorni, quando il massimo effetto della dose somministrata viene raggiunto. I successivi aumenti di dosaggio possono quindi essere titolati in base alla necessità di alleviare ulteriormente il dolore e alla risposta analgesica del paziente al cerotto transdermico.

Per aumentare la dose, un cerotto transdermico con dosaggio maggiore deve sostituire quello attualmente applicato, oppure si deve applicare una combinazione di cerotti transdermici in posti diversi per ottenere la dose desiderata. Si raccomanda di non applicare più di due cerotti transdermici contemporaneamente, fino ad una dose totale massima di 40 microgrammi/ora di buprenorfina.

I pazienti devono essere attentamente e regolarmente monitorati al fine di valutare la dose e la durata del trattamento ottimali.

Septrapat deve essere somministrato ogni 7° giorno.

La buprenorfina non deve essere utilizzata a dosi più elevate di quelle raccomandate.

Passaggio da altri oppioidi

Buprenorfina può essere utilizzata come alternativa al trattamento con altri oppioidi. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la dose più bassa disponibile (buprenorfina 5 microgrammi/ora cerotto transdermico) e continuare a prendere analgesici supplementari a breve durata d'azione (vedere paragrafo 4.5) durante la titolazione, a seconda delle necessità.

Durata della somministrazione

In nessun caso Septrapat deve essere somministrato per più tempo del necessario. Se in considerazione della natura e della gravità della malattia è necessario il trattamento del dolore a lungo termine con buprenorfina, deve essere effettuato un monitoraggio accurato e regolare (se necessario con interruzioni del trattamento) per stabilire se e in che misura potrebbe essere necessario un ulteriore trattamento.

Finalità del trattamento e interruzione

Prima di iniziare il trattamento con Septrapat, è necessario concordare con il paziente una strategia di trattamento che comprenda la durata e le finalità del trattamento compreso un piano per la fine del trattamento, in conformità con le linee guida per la gestione del dolore. Durante il trattamento, il medico e il paziente devono avere contatti frequenti per valutare la necessità di continuare il trattamento, prendere in considerazione l'interruzione e aggiustare i dosaggi se necessario. Quando un paziente non ha più necessità della terapia con Septrapat, può essere consigliabile ridurre gradualmente la dose per prevenire i sintomi di astinenza. In assenza di un adeguato controllo del dolore, si deve considerare la possibilità di iperalgesia, tolleranza e progressione della malattia sottostante (vedere paragrafo 4.4).

Dopo la rimozione del cerotto transdermico, le concentrazioni sieriche di buprenorfina diminuiscono gradualmente e quindi l'effetto analgesico viene mantenuto per un certo periodo di tempo. Questo deve

essere tenuto in considerazione quando alla terapia con buprenorfina fa seguito un trattamento con altri oppioidi. Come regola generale, un oppioide successivo non deve essere somministrato entro le 24 ore successive alla rimozione del cerotto transdermico. Al momento, sono disponibili solo informazioni limitate sulla dose iniziale di altri oppioidi somministrati dopo la sospensione del cerotto transdermico (vedere paragrafo 4.5).

Popolazioni speciali

Anziani

Nei pazienti anziani non è richiesto alcun aggiustamento della dose di buprenorfina.

Compromissione renale

Nei pazienti con danno renale non è richiesto alcun aggiustamento della dose di buprenorfina.

Compromissione epatica

Buprenorfina viene metabolizzata nel fegato. Nei pazienti con compromissione della funzione epatica l'intensità e la durata della sua azione possono essere compromesse. Pertanto, durante il trattamento con buprenorfina i pazienti con insufficienza epatica devono essere attentamente monitorati.

I pazienti con severa compromissione epatica possono accumulare buprenorfina durante il trattamento con buprenorfina. In questi pazienti si deve prendere in considerazione una terapia alternativa e buprenorfina deve essere usata con cautela, se non del tutto, in tali pazienti.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di buprenorfina nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso transdermico.

Il cerotto non deve essere diviso o tagliato in pezzi.

Applicazione del cerotto

Septrapat deve essere applicato su pelle intatta e non irritata, sulla parte esterna superiore del braccio, sulla parte superiore del petto o sulla parte superiore della schiena o sulla porzione laterale del petto, ma non su qualsiasi parte della pelle con grandi cicatrici. Il cerotto di Buprenorfina deve essere applicato su un'area cutanea relativamente priva di peli o quasi priva. Se questa non è disponibile, i peli nel sito di applicazione devono essere tagliati con un paio di forbici, e non rasati.

Se è necessario pulire il sito di applicazione, questo deve essere fatto solo con acqua. Saponi, alcol, oli, lozioni o mezzi abrasivi non devono essere utilizzati. Prima di applicare il cerotto transdermico la pelle deve essere asciutta. I cerotti transdermici devono essere applicati immediatamente dopo la loro estrazione dalla bustina sigillata. Il cerotto transdermico non deve essere utilizzato se il sigillo della bustina è rotto.

Dopo la rimozione dello strato protettivo, il cerotto transdermico deve essere premuto saldamente in posizione con il palmo della mano per circa 30 secondi, accertandosi che il contatto sia completo, soprattutto sui bordi. Se i bordi del cerotto transdermico cominciano a staccarsi, è possibile fissarli con del nastro adesivo specifico per la pelle, per garantire un periodo di utilizzo di 7 giorni. Il cerotto transdermico deve essere indossato ininterrottamente per 7 giorni. Un nuovo cerotto transdermico non deve essere applicato sulla stessa area cutanea per le 3-4 settimane successive (vedere paragrafo 5.2).

Il bagno, la doccia o il nuoto non dovrebbero avere alcun effetto sul cerotto transdermico. Se un cerotto transdermico si stacca, se ne deve applicare uno nuovo e indossarlo per 7 giorni.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1,
- Pazienti con dipendenza da oppioidi e per il trattamento dell'astinenza da narcotici,
- Disturbi in cui la funzione respiratoria e il centro del respiro sono gravemente compromessi o potrebbero diventarlo,
- Pazienti che ricevono MAO-inibitori o che li hanno assunti nelle ultime due settimane (vedere paragrafo 4.5),
- Pazienti affetti da delirium tremens.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Buprenorfina deve essere usata con particolare cautela nei pazienti con intossicazione acuta da alcolici, trauma cranico, shock, riduzione del livello di coscienza di origine incerta, lesioni intracraniche o aumento della pressione intracranica, o nei pazienti con severa compromissione della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.2).

Disturbi respiratori correlati al sonno

Gli oppioidi possono causare disturbi respiratori correlati al sonno inclusi apnea centrale del sonno (CSA) e ipossiemia sonno-correlata. L'uso di oppioidi aumenta il rischio di CSA in maniera dose-dipendente. Bisogna valutare l'opportunità di ridurre il dosaggio totale di oppioidi nei pazienti che presentano CSA.

Rischio derivante dall'uso concomitante di medicinali sedativi come benzodiazepine o medicinali correlati

L'uso concomitante di Septrapat e medicinali sedativi come le benzodiazepine o medicinali correlati può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di questi medicinali sedativi deve essere riservata a pazienti per i quali non sono possibili altre opzioni terapeutiche. Se viene deciso di prescrivere Septrapat in concomitanza con medicinali sedativi, deve essere usata la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

I pazienti devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, si raccomanda fortemente di informare pazienti e coloro che se ne prendono cura di essere consapevoli di questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

La buprenorfina può abbassare la soglia convulsiva di pazienti con una storia di disturbi convulsivi.

Buprenorfina, in particolare quando somministrata per via endovenosa, è stata associata a significativa depressione respiratoria. Quando tossicodipendenti hanno abusato di buprenorfina per via endovenosa, in genere in concomitanza con benzodiazepine, si sono verificati alcuni decessi per overdose. Sono stati inoltre segnalati decessi per overdose a causa di etanolo e benzodiazepine in combinazione con buprenorfina.

Poiché gli inibitori del CYP3A4 possono aumentare le concentrazioni di buprenorfina (vedere paragrafo 4.5), i pazienti già trattati con inibitori del CYP3A4 devono avere la loro dose di buprenorfina accuratamente titolata poiché in questi pazienti può essere sufficiente una dose ridotta.

La buprenorfina non è raccomandata per l'analgesia nel periodo immediatamente post-operatorio o in altre situazioni caratterizzate da un ristretto indice terapeutico o da esigenze analgesiche in rapido mutamento.

Tolleranza e disturbo da uso di oppioidi (abuso e dipendenza)

Studi controllati sull'uomo e sull'animale indicano che buprenorfina è meno responsabile di produrre dipendenza rispetto agli analgesici agonisti puri.

La somministrazione ripetuta di oppioidi come Septrapat può provocare tolleranza, dipendenza fisica e psicologica e disturbo da uso di oppioidi (UOD). L'uso ripetuto di Septrapat può portare a UOD. Una dose più elevata e una durata più lunga del trattamento con oppioidi possono aumentare il rischio di sviluppare UOD. L'abuso e l'uso improprio intenzionale di Septrapat può provocare overdose e/o morte. Il rischio di sviluppare UOD è maggiore nei pazienti con un'anamnesi personale o familiare (genitori o fratelli) di disturbi da uso di sostanze (compreso il disturbo da uso di alcol), negli attuali consumatori di tabacco o nei pazienti con un'anamnesi personale di altri disturbi della salute mentale (ad esempio depressione maggiore, ansia e disturbi della personalità).

Prima di iniziare il trattamento con Septrapat e durante il trattamento, è necessario concordare con il paziente le finalità del trattamento e un piano di interruzione (vedere paragrafo 4.2). Prima e durante il trattamento, il paziente deve essere informato dei rischi e dei segni di UOD. In caso di comparsa di tali segni, i pazienti devono essere avvisati di contattare il proprio medico.

I pazienti dovranno essere monitorati per individuare eventuali segni di comportamento di tipo drug-seeking (ad esempio, richieste di somministrazione troppo precoci). Ciò include il controllo di oppioidi e psicofarmaci assunti in concomitanza (come le benzodiazepine). Per i pazienti che presentano segni e sintomi di OUD, deve essere presa in considerazione una consulenza con uno specialista delle dipendenze.

. L'astinenza (sindrome da astinenza), quando si verifica, è generalmente mite, inizia dopo 2 giorni e può durare fino a 2 settimane. I sintomi da astinenza comprendono agitazione, ansia, nervosismo, insonnia, ipercinesia, tremore e disturbi gastrointestinali.

Sindrome da serotonina

La somministrazione concomitante di buprenorfina e di altri agenti serotoninergici, come gli inibitori MAO, gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), gli inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI) o gli antidepressivi triciclici possono provocare la sindrome serotoninergica, un'affezione potenzialmente rischiosa per la vita (vedere sezione 4.5).

Nel caso in cui sia clinicamente giustificato un trattamento concomitante con altri agenti serotoninergici, si consiglia un'attenta osservazione del paziente, in particolare all'inizio del trattamento ed agli incrementi di dose.

I sintomi della sindrome serotoninergica possono comprendere alterazioni dello stato mentale, instabilità autonoma, anomalie neuromuscolari e/o sintomi gastrointestinali.

Se si sospetta la sindrome serotoninergica, è necessario considerare una riduzione della dose o una sospensione della terapia a seconda della severità dei sintomi.

Pazienti con febbre o esposti a calore esterno

Mentre indossano il cerotto, i pazienti devono essere informati di evitare di esporre il sito di applicazione a fonti di calore esterne, come scaldini, coperte elettriche, lampade riscaldanti, sauna, vasche idromassaggio e lettini ad acqua riscaldata, ecc., poiché può verificarsi un aumento dell'assorbimento di buprenorfina. Nel trattamento di pazienti febbrili, si deve essere consapevoli che anche la febbre può aumentare l'assorbimento con conseguente aumento delle concentrazioni plasmatiche di buprenorfina e quindi un aumento del rischio di reazioni da oppioidi.

Gli atleti devono essere consapevoli che questo prodotto medicinale può determinare positività ai test di controllo antidoping. L'uso di Septrapat come sostanza dopante può determinare un rischio per la salute.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Buprenorfina non deve essere usata in concomitanza con IMAO o in pazienti che hanno ricevuto IMAO nelle due settimane precedenti (vedere paragrafo 4.3).

Medicinali sedativi come benzodiazepine o medicinali correlati

L'uso concomitante di oppioidi con medicinali sedativi come benzodiazepine o medicinali correlati aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo additivo sul SNC. La dose e la durata dell'uso concomitante devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

Effetto di altri principi attivi sulla farmacocinetica di buprenorfina

Buprenorfina viene metabolizzata principalmente tramite glucuronidazione e in misura minore (circa il 30%) dal CYP3A4. Il trattamento concomitante con inibitori del CYP3A4 può determinare elevate concentrazioni plasmatiche con un aumento dell'efficacia di buprenorfina intensificato.

Studi con ketoconazolo, inibitore del CYP3A4, non hanno prodotto aumenti clinicamente rilevanti dell'esposizione media massima (C_{max}) o totale (AUC) di buprenorfina in seguito all'uso di buprenorfina con ketoconazolo rispetto a buprenorfina da sola.

L'interazione tra buprenorfina e gli induttori dell'enzima CYP3A4 non è stata studiata.

La co-somministrazione di buprenorfina e di induttori enzimatici (come fenobarbital, carbamazepina, fenitoina e rifampicina) può determinare un aumento della clearance con una conseguente riduzione di efficacia.

Le riduzioni del flusso ematico nel fegato indotte da alcuni anestetici generali (come alotano) e altri medicinali possono tradursi in una diminuzione della quota di eliminazione epatica di buprenorfina.

Interazioni farmacodinamiche

Buprenorfina deve essere usata con cautela con:

Altri depressori del sistema nervoso centrale: altri derivati oppioidi (analgesici e sedativi della tosse contenenti per esempio morfina, destropropossifene, codeina, destrometorfano o noscapina). Alcuni antidepressivi, antagonisti del recettore H1 ad azione sedativa, alcool, ansiolitici, neurolettici, clonidina e sostanze correlate. Queste combinazioni aumentano l'attività depressiva sul SNC.

Benzodiazepine: questa combinazione può potenziare la depressione respiratoria di origine centrale (vedere paragrafo 4.4).

L'uso concomitante di Septrapat con gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin) può provocare depressione respiratoria, ipotensione, sedazione profonda, coma o morte (vedere paragrafo 4.4).

Buprenorfina deve essere usata con cautela quando co-somministrata con:

- Medicinali serotoninergici, come inibitori MAO, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) o antidepressivi triciclici in quanto aumenta il rischio di sindrome serotoninergica, un'affezione potenzialmente pericolosa per la vita (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione concomitante di buprenorfina con anticolinergici o farmaci con attività anticolinergica (ad esempio antidepressivi triciclici, antistaminici, antipsicotici, miorilassanti, farmaci anti-parkinson) può provocare un aumento degli effetti avversi anticolinergici.

Alle dosi analgesiche usuali, buprenorfina viene descritta come un agonista puro del recettore μ . Negli studi clinici con buprenorfina i soggetti che ricevevano oppioidi totali del recettore μ (fino a 90 mg di morfina orale o equivalenti di morfina orale al giorno) sono stati passati a buprenorfina. Durante il passaggio dall'oppioide con cui è stata iniziata la terapia a buprenorfina non ci sono state segnalazioni di sindrome da astinenza o di astinenza da oppioidi (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di buprenorfina in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Verso la fine della gravidanza dosi elevate di buprenorfina possono indurre depressione respiratoria nel neonato anche dopo un breve periodo di somministrazione. L'uso prolungato di buprenorfina durante la gravidanza può determinare una sindrome di astinenza da oppioidi del neonato. Pertanto buprenorfina non deve essere usata durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non utilizzano un contraccettivo efficace.

Allattamento

Buprenorfina viene escreta nel latte materno. Studi sui ratti hanno dimostrato che buprenorfina può inibire l'allattamento. I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili negli animali hanno mostrato escrezione di buprenorfina nel latte (vedere paragrafo 5.3). Pertanto l'uso di buprenorfina durante l'allattamento deve essere evitato.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'uomo sull'effetto di buprenorfina sulla fertilità. In uno studio sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale precoce, non sono stati osservati effetti sui parametri riproduttivi nei ratti maschi o femmine (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Buprenorfina altera notevolmente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Anche quando utilizzata secondo le indicazioni, buprenorfina può influenzare le reazioni del paziente a tal punto da compromettere la sicurezza stradale e la capacità di utilizzare macchinari. Questo vale in particolare all'inizio del trattamento e in combinazione con altre sostanze ad azione centrale inclusi alcolici, tranquillanti, sedativi e ipnotici. Il medico deve fornire raccomandazioni su base individuale. Nei casi in cui viene utilizzata una dose stabile, una restrizione generale non è necessaria.

I pazienti che sono interessati e manifestano effetti indesiderati (come capogiri, sonnolenza, visione offuscata) durante l'inizio del trattamento o all'atto della titolazione verso una dose più elevata non devono guidare o usare macchinari per almeno 24 ore dopo la rimozione del cerotto.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse gravi che possono essere associate alla terapia con buprenorfina nell'uso clinico sono simili a quelle osservate con altri analgesici oppioidi, inclusa la depressione respiratoria (specialmente se viene utilizzata con altri sedativi del SNC) e l'ipotensione (vedere paragrafo 4.4).

Si sono verificati gli effetti indesiderati descritti di seguito:

Molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<u>Disturbi del sistema immunitario</u>			Ipersensibilità	Reazione anafilattica		Reazione anafilattoide
<u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u>		Anoressia		Disidratazione		

<u>Disturbi psichiatrici</u>		Confusione, depressione, insonnia, nervosismo, ansia	Labilità affettiva, disturbi del sonno, irrequietezza, agitazione, umore euforico, allucinazioni, diminuzione della libido incubi, aggressività	Disturbo psicotico	Dipendenza da sostanze d'abuso, sbalzi d'umore	Depersonalizzazione
<u>Patologie del sistema nervoso</u>	Mal di testa, capogiri, sonnolenza	Tremore	Sedazione, disgeusia, disartria, ipoestesia, compromissione e della memoria, emicrania, sincope, coordinazione anormale, disturbi dell'attenzione parestesia	Disturbo dell'equilibrio, disturbo dell'eloquio	Contrazioni muscolari involontarie	Crisi convulsive
<u>Patologie dell'occhio</u>			Occhio secco, visione offuscata	Disturbi visivi, edema palpebrale, miosi		
<u>Patologie dell'orecchio e del labirinto</u>			Tinnito, vertigini		Dolore alle orecchie	
<u>Patologie cardiache</u>			Palpitazioni, tachicardia	Angina pectoris		
<u>Patologie vascolari</u>			Ipotensione, collasso circolatorio, ipertensione, vampate	Vasodilatazione, ipotensione ortostatica		
<u>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</u>		Dispnea	Tosse, respiro sibilante, singhiozzo	Depressione respiratoria, insufficienza respiratoria asma aggravata, iperventilazione, rinite		

<u>Patologie gastrointestinali</u>	Costipazione, nausea, vomito	Dolori addominali, diarrea, dispepsia bocca secca	Flatulenza	Disfagia, ileo		Diverticolite
<u>Patologie epatobiliari</u>						Colica biliare
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u>	Prurito, eritema	Eruzione cutanea, sudorazione, esantema	Pelle secca, orticaria, dermatite da contatto	Edema della faccia	Pustole, vescicole	Dermatite da contatto, sbiancamento della pelle
<u>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</u>		Debolezza muscolare	Mialgia, spasmi muscolari			
<u>Patologie renali e urinarie</u>			Incontinenza urinaria, ritenzione urinaria, esitazione minzionale			
<u>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</u>				Disfunzione erettile, disfunzione sessuale		
<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u>	Reazione nel sito di applicazione compreso eritema, edema, prurito, eruzione cutanea in sede di applicazione	Stanchezza, astenia, edema periferico	Affaticamento, piressia, brividi febbrili, edema, sindrome di astinenza da farmaco, dermatite al sito di applicazione*, dolore toracico	Malattia simil-influenzale		Sindrome da astinenza da sostanza d'abuso neonatale
<u>Esami diagnostici</u>			Aumento di alanina aminotransferasi, calo ponderale			
<u>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</u>			Lesioni accidentali, cadute			

* In alcuni casi si sono verificate reazioni allergiche locali ritardate, con marcati segni di infiammazione. In tali casi il trattamento con buprenorfina deve essere interrotto.

Tossicodipendenza

L'uso ripetuto di Seprapat può portare alla tossicodipendenza, anche a dosi terapeutiche. Il rischio di tossicodipendenza può variare a seconda dei fattori di rischio individuali del paziente, del dosaggio e della durata del trattamento con oppioidi (vedere paragrafo 4.4).

Buprenorfina ha un basso rischio di dipendenza fisica. Dopo l'interruzione di buprenorfina, i sintomi di astinenza sono improbabili. Questo può essere dovuto alla dissociazione molto lenta di buprenorfina dai recettori oppioidi e alla graduale diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di buprenorfina (di solito nel corso di un periodo di 30 ore dopo la rimozione dell'ultimo cerotto). Tuttavia, dopo l'uso a lungo termine di buprenorfina, non sono del tutto da escludere sintomi di astinenza simili a quelli che si verificano durante l'astinenza da oppioidi. Questi sintomi includono agitazione, ansia, nervosismo, insonnia, ipercinesia, tremore e disturbi gastrointestinali.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Sono previsti sintomi simili a quelli di altri analgesici ad azione centrale. Questi includono depressione respiratoria, sedazione, sonnolenza, nausea, vomito, collasso cardiovascolare e miopia marcata.

Trattamento

Eventuali cerotti transdermici devono essere rimossi dalla pelle del paziente.

È necessario stabilire e mantenere la pervietà delle vie aeree, la respirazione deve essere assistita o controllata, come indicato, e si devono mantenere adeguata temperatura corporea e bilancio idrico. Devono essere utilizzati, al bisogno, ossigeno, liquidi per via endovenosa, vasopressori e altre misure di supporto.

Uno specifico antagonista degli oppioidi, come naloxone, può invertire gli effetti di buprenorfina, sebbene naloxone possa essere meno efficace nell'invertire gli effetti della buprenorfina rispetto ad altri agonisti μ -oppioidi. Il trattamento con naloxone endovenoso continuo deve iniziare con la dose usuale ma possono essere richieste dosi più alte.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analgesici, oppioidi, derivati oripavini
Codice ATC: N02 AE01

Buprenorfina è un agonista oppioide parziale, che agisce sui recettori μ oppioidi.
Esso esercita anche un'attività antagonista dei recettori oppioidi κ .

L'efficacia è stata dimostrata in sette studi registrativi di Fase III durati fino a 12 settimane e condotti in pazienti con dolore non maligno di eziologia varia. Questi includevano pazienti con osteoartrite moderata e severa, e mal di schiena. Buprenorfina ha dimostrato riduzioni clinicamente significative nei punteggi del dolore (circa 3 punti sulla scala BS-11) e un controllo del dolore significativamente maggiore rispetto al placebo.

Nei pazienti con dolore non maligno è stato condotto anche uno studio in aperto a lungo termine (n = 384). Con somministrazione cronica, il 63% dei pazienti ha mantenuto il controllo del dolore per 6 mesi, il 39% dei pazienti per 12 mesi, il 13% per 18 mesi e il 6% per 21 mesi. Il 17% circa si è stabilizzato con il dosaggio 5 mg, il 35% su 10 mg e il 48% su 20 mg.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Ci sono evidenze di ricircolo enteroepatico.

Studi condotti su ratti femmina gravide e non gravide hanno dimostrato che buprenorfina attraversa la barriera emato-encefalica e quella placentare. Le concentrazioni nel cervello (che conteneva solo buprenorfina non modificata) dopo somministrazione parenterale erano 2-3 volte superiori rispetto alla somministrazione orale. Dopo somministrazione intramuscolare o orale, buprenorfina si accumula apparentemente nel lume gastrointestinale fetale, presumibilmente a causa dell'escrezione biliare, poiché la circolazione enteroepatica non si è ancora completamente sviluppata.

Ogni cerotto fornisce una somministrazione costante di buprenorfina fino a sette giorni e lo stato stazionario viene raggiunto durante la seconda applicazione. Dopo la rimozione di buprenorfina, le concentrazioni di buprenorfina diminuiscono con emivite medie di eliminazione comprese tra 31 e 45 ore.

Assorbimento

In seguito all'applicazione di Septrapat, buprenorfina diffonde dal cerotto transdermico attraverso la pelle. Negli studi di farmacologia clinica, il tempo mediano necessario a buprenorfina cerotto transdermico 10 microgrammi/ora per erogare concentrazioni di buprenorfina rilevabili (25 picogrammi/ml) è stato di circa 17 ore. L'analisi della buprenorfina rimasta nei cerotti transdermici dopo 7 giorni di utilizzo mostra che il 15% della quantità iniziale è stato erogato. Uno studio di biodisponibilità, relativo alla somministrazione per via endovenosa, conferma che tale quantità viene assorbita in modo sistemico. Le concentrazioni di buprenorfina rimangono relativamente costanti durante i 7 giorni di applicazione del cerotto.

Sito di applicazione

Uno studio condotto su soggetti sani ha dimostrato che il profilo farmacocinetico di buprenorfina fornito da buprenorfina cerotto transdermico è simile quando applicato alla parte esterna del braccio, alla parte superiore del torace o della schiena o alla parte laterale del torace (linea ascellare media, quinto spazio intercostale). L'assorbimento varia in qualche misura a seconda del sito di applicazione e l'esposizione è al massimo di circa il 26% più alta quando il cerotto viene applicato sulla parte superiore della schiena rispetto al lato del torace.

In uno studio condotto su soggetti sani ai quali buprenorfina cerotto transdermico è stato applicato ripetutamente nella stessa zona, è stata osservata un'esposizione quasi doppia, con un periodo di riposo di 14 giorni. Per questo motivo, si raccomanda la rotazione del sito di applicazione: inoltre, un nuovo cerotto transdermico non deve essere applicato nella stessa zona cutanea per 3-4 settimane.

In uno studio condotto su soggetti sani, l'applicazione di uno scaldino elettrico direttamente sul cerotto transdermico ha causato un aumento transitorio del 26-55% della concentrazione ematica di buprenorfina. Le concentrazioni sono ritornate alla normalità entro 5 ore dalla rimozione della fonte di calore. Per questo motivo, non è raccomandata l'applicazione di fonti di calore dirette, come borse di acqua calda, scaldini o coperte elettriche, direttamente sul cerotto transdermico (vedere paragrafo 4.4). Uno scaldino elettrico applicato al sito di applicazione di un cerotto transdermico di buprenorfina subito dopo la rimozione del cerotto stesso non ha alterato l'assorbimento cutaneo.

Distribuzione

Buprenorfina si lega alle proteine plasmatiche per il 96% circa.

Studi su buprenorfina per via endovenosa hanno dimostrato un grande volume di distribuzione, ciò implica un'estesa distribuzione di buprenorfina. In uno studio su buprenorfina per via endovenosa in soggetti sani, il volume di distribuzione allo stato stazionario è stato di 430 l, riflettendo il grande volume di distribuzione e la lipofilità del principio attivo.

Dopo somministrazione endovenosa, buprenorfina e suoi metaboliti vengono secreti nella bile, e in qualche minuto vengono distribuiti nel liquido cerebrospinale. Le concentrazioni di buprenorfina nel liquido cerebrospinale sembrano essere pari a circa il 15% e il 25% delle concentrazioni plasmatiche concomitanti.

Biotrasformazione ed eliminazione

Il metabolismo di buprenorfina nella pelle in seguito all'applicazione dei cerotti transdermici di buprenorfina è trascurabile. Dopo l'applicazione transdermica, buprenorfina viene eliminata attraverso il metabolismo epatico, con successiva escrezione biliare ed escrezione renale dei metaboliti solubili. Il metabolismo epatico, attraverso gli enzimi CYP3A4 e UGT1A1/1A3, si traduce in due metaboliti primari, rispettivamente norbuprenorfina e buprenorfina 3-O-glucuronide.

Norbuprenorfina viene glucuronidata prima dell'eliminazione. Buprenorfina viene eliminata anche nelle feci. In uno studio condotto su pazienti post-operatori, la totale eliminazione di buprenorfina ha dimostrato di essere pari a circa 55 l/h

Norbuprenorfina è l'unico metabolita attivo noto di buprenorfina.

Effetto di buprenorfina sulla farmacocinetica di altri principi attivi

Sulla base di studi *in vitro* su microsomi ed epatociti umani, buprenorfina non ha il potenziale di inibire il metabolismo catalizzato dagli enzimi del CYP450 CYP1A2, CYP2A6 e CYP3A4 a concentrazioni ottenute con l'utilizzo di buprenorfina 20 microgrammi/h cerotto transdermico. L'effetto sul metabolismo catalizzato da CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19 non è stato studiato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità riproduttiva ed evolutiva

Nei ratti trattati con buprenorfina non è stato osservato alcun effetto sulla fertilità o sulla funzione riproduttiva generale. Nel corso di studi di tossicità evolutiva embrio-fetale condotti con buprenorfina sui ratti e sui conigli non sono stati osservati effetti di tossicità embrio-fetale. In uno studio di tossicità evolutiva pre e post-natale condotto con buprenorfina sui ratti si sono verificati mortalità dei cuccioli, riduzione del peso corporeo dei cuccioli e concomitante riduzione materna del consumo di cibo e segni clinici.

Genotossicità

Una serie standard di test di genotossicità ha indicato che buprenorfina non è genotossica.

Cancerogenicità

Nel corso di studi a lungo termine condotti su ratti e topi non è emersa alcuna prova di un potenziale cancerogeno rilevante per l'uomo.

Tossicità sistemica e cutanea

Nel corso di studi di tossicità a dosi singole e ripetute condotti in ratti, conigli, cavie, cani e maialini nani, buprenorfina cerotto transdermico ha causato minimi eventi avversi sistemici, o non ne ha causato alcuno, mentre in tutte le specie esaminate è stata osservata irritazione cutanea. I dati

tossicologici disponibili non indicano un potenziale di sensibilizzazione degli additivi dei cerotti transdermici.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Matrice adesiva (contenente buprenorfina):

Povidone K90

Acido levulinico

Oleil oleato

Poli [acido acrilico-co-butilacrilato-co-(2-etilesil) acrilato-co-vinilacetato] (5:15:75:5)

Matrice adesiva (senza buprenorfina):

Poli[(2-etilesil) acrilato-co-glicidilmetacrilato-co-(2-idrossietil) acrilato-co-vinilacetato] (68:0,15:5:27)

Pellicola di separazione (tra le matrici adesive con e senza buprenorfina):

Film in poli (etilene tereftalato)

Pellicola di supporto:

Poliestere

Pellicola protettiva:

Film in polietilene tereftalato siliconato

Inchiostro di stampa

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

[5 microgrammi/ora]:

18 mesi

[10 microgrammi/ora]:

21 mesi

[20 microgrammi/ora]:

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni bustina con chiusura a prova di bambino è costituita da uno strato di materiale composito costituito da Carta/PET/PE/Alluminio/Poli(acido acrilico-coetilene). Una bustina contiene un cerotto transdermico.

Confezioni:

Scatole contenenti 4 cerotti transdermici sigillati singolarmente.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

I cerotti transdermici usati devono essere ripiegati con la superficie adesiva mantenuta all'interno.
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach, Austria

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

049142019 - 5 microgrammi/h cerotto transdermico, 4 cerotti in bustina singola
PAP/PET/PE/AL/SURLYN

049142021 - 10 microgrammi/h cerotto transdermico, 4 cerotti in bustina singola
PAP/PET/PE/AL/SURLYN

049142033 - 20 microgrammi/h cerotto transdermico, 4 cerotti in bustina singola
PAP/PET/PE/AL/SURLYN

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 Febbraio 2022.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

11/2024