

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Durlevatec 35 microgrammi/ora, cerotto transdermico.

Durlevatec 52,5 microgrammi/ora, cerotto transdermico.

Durlevatec 70 microgrammi/ora, cerotto transdermico.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Durlevatec 35 microgrammi/ora, cerotto transdermico:

Ogni cerotto transdermico contiene 20 mg di buprenorfina su una superficie di 25 cm<sup>2</sup> che rilascia 35 microgrammi di buprenorfina per ora

Durlevatec 52,5 microgrammi/ora, cerotto transdermico:

Ogni cerotto transdermico contiene 30 mg di buprenorfina su una superficie di 37,5 cm<sup>2</sup> che rilascia 52,5 microgrammi di buprenorfina per ora

Durlevatec 70 microgrammi/ora, cerotto transdermico:

Ogni cerotto transdermico contiene 40 mg di buprenorfina su una superficie di 50 cm<sup>2</sup> che rilascia 70 microgrammi di buprenorfina per ora

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico.

Il prodotto è costituito da un cerotto transdermico contenente il farmaco, integrato con una pellicola di colore giallo chiaro/marrone, di maggiori dimensioni, priva di principio attivo, che lo ricopre. La forma del cerotto transdermico è rettangolare, con i bordi arrotondati. Il cerotto transdermico riporta, stampate, le seguenti diciture:

Buprenorphinum 35 µg/h

Buprenorphinum 52.5 µg/h

Buprenorphinum 70 µg/h

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del dolore oncologico di intensità da moderata a severa e del dolore severo che non risponde agli analgesici non oppioidi.

Durlevatec non è indicato nel trattamento del dolore acuto.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

*Pazienti di età superiore a 18 anni*

Il dosaggio deve essere adattato alle condizioni del singolo paziente (intensità del dolore, sofferenza, risposta individuale). Si deve utilizzare il dosaggio più basso possibile in grado di garantire un adeguato sollievo dal dolore. Per fornire una terapia adeguata alle condizioni del paziente sono disponibili cerotti transdermici con tre diversi dosaggi: Durlevatec 35 microgrammi/ora, Durlevatec 52,5 microgrammi/ora e Durlevatec 70 microgrammi/ora.

### *Scelta della dose iniziale*

I pazienti che in precedenza non hanno ricevuto analgesici, devono iniziare con il cerotto transdermico a dosaggio inferiore (buprenorfina 35 microgrammi/ora). Anche i pazienti che in precedenza hanno utilizzato un analgesico del gradino I della scala OMS (non oppioide) o del gradino II (oppioide debole), devono iniziare con buprenorfina 35 microgrammi/ora. Secondo le raccomandazioni dell'OMS, è possibile continuare a somministrare un analgesico non oppioide in funzione delle condizioni mediche generali del paziente.

Quando si passa da un analgesico del gradino III (oppioide forte) a Durlevatec e si sceglie il dosaggio iniziale del cerotto transdermico, si deve tenere conto della natura del medicinale precedente, della via di somministrazione e della dose media giornaliera, al fine di evitare che il dolore si ripresenti. In generale è consigliabile titolare la dose a livello individuale, partendo dal cerotto transdermico a dosaggio minore (buprenorfina 35 microgrammi/ora). L'esperienza clinica ha mostrato che i pazienti trattati in precedenza con un oppioide forte con un elevato dosaggio giornaliero (corrispondente a circa 120 mg di morfina orale), possono iniziare la terapia con il cerotto transdermico a dosaggio immediatamente superiore (vedere anche paragrafo 5.1).

Per consentire l'adattamento individuale del dosaggio in un adeguato periodo di tempo, durante l'adattamento della dose, devono essere disponibili sufficienti analgesici supplementari a rilascio immediato.

Il dosaggio necessario di Durlevatec cerotti transdermici deve essere adattato alle necessità individuali del paziente e controllato ad intervalli regolari.

Dopo l'applicazione del primo cerotto transdermico di buprenorfina, le concentrazioni sieriche di buprenorfina aumentano lentamente sia nei pazienti trattati in precedenza con analgesici, sia in quelli che non hanno ricevuto analgesici. Inizialmente è pertanto improbabile che l'effetto si manifesti rapidamente. Di conseguenza, si deve effettuare una prima valutazione dell'effetto analgesico soltanto dopo 24 ore.

Il farmaco analgesico utilizzato in precedenza (con l'eccezione degli oppioidi transdermici), deve essere somministrato allo stesso dosaggio durante le prime 12 ore successive al passaggio a Durlevatec, e nelle successive 12 ore, se necessario, dovranno essere disponibili appropriati medicinali di salvataggio.

### *Titolazione della dose e terapia di mantenimento*

Il cerotto transdermico di Durlevatec deve essere sostituito al massimo dopo 96 ore (4 giorni). Per praticità d'uso, il cerotto transdermico può essere cambiato due volte a settimana ad intervalli regolari, per es., sempre il lunedì mattina e il giovedì sera. La dose deve essere titolata individualmente fino ad ottenere l'efficacia analgesica. Qualora l'analgesia risulti insufficiente, alla fine del periodo iniziale di applicazione, la dose può essere aumentata, o attraverso l'applicazione di più di un cerotto transdermico dello stesso dosaggio, oppure passando al cerotto transdermico a dosaggio immediatamente superiore. Non applicare più di 2 cerotti transdermici contemporaneamente, indipendentemente dal dosaggio utilizzato.

Prima di applicare il successivo dosaggio di buprenorfina, si deve tenere conto della quantità di farmaci oppioidi somministrati in aggiunta al precedente cerotto transdermico, cioè la quantità totale di oppioidi necessaria, adeguando di conseguenza il dosaggio. I pazienti che necessitano di un analgesico supplementare (es., per il dolore lancinante) durante la terapia di mantenimento ed in aggiunta al cerotto transdermico, possono assumere, ad es., una o due compresse sublinguali da 0,2 mg di buprenorfina ogni 24 h. Se è necessaria l'aggiunta regolare di 0,4 – 0,6 mg di buprenorfina per via sublinguale, si deve usare il dosaggio successivo.

### Durata della somministrazione

Durlevatec non deve essere somministrato in alcun caso per un periodo di tempo più lungo di quello strettamente necessario. Se, in considerazione della natura e della gravità della malattia, risultasse

necessario utilizzare buprenorfina per una prolungata terapia del dolore, si devono eseguire controlli accurati e regolari (se necessario con interruzioni del trattamento), per stabilire se ed in quale misura sia necessario proseguire la terapia.

#### Interruzione di Durlevatec

Dopo la rimozione del cerotto transdermico, le concentrazioni seriche di buprenorfina diminuiscono gradualmente e, pertanto, l'effetto analgesico viene mantenuto per un certo periodo di tempo. Ciò va tenuto in considerazione quando la terapia con Durlevatec deve essere seguita da altri oppioidi. Come regola generale, non si deve somministrare un altro oppioide nelle 24 ore successive alla rimozione di Durlevatec. Al momento, sono disponibili soltanto informazioni limitate circa la dose iniziale di altri oppioidi somministrati dopo l'interruzione della somministrazione di buprenorfina cerotti transdermici.

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani*

Per i soggetti anziani, non è richiesto alcun adattamento del dosaggio di buprenorfina.

##### *Compromissione renale*

Dal momento che la farmacocinetica di buprenorfina non risulta alterata in corso di insufficienza renale, il farmaco può essere utilizzato anche in pazienti con insufficienza renale, inclusi i pazienti sottoposti a dialisi.

##### *Compromissione epatica*

Buprenorfina viene metabolizzata nel fegato. In pazienti con funzionalità epatica compromessa, l'intensità e la durata della sua azione possono risultare alterate. Pertanto, i pazienti con insufficienza epatica devono essere attentamente monitorati durante il trattamento con buprenorfina cerotti transdermici.

#### Popolazione pediatrica

Dato che buprenorfina cerotti transdermici non è stato studiato in pazienti di età inferiore a 18 anni, l'uso di Durlevatec va evitato in pazienti di età inferiore a tale limite.

#### Modo di somministrazione

##### Uso transdermico

Il cerotto transdermico deve essere applicato sulla pelle non irritata, pulita e su una superficie piana e priva di peli, ma non sulle zone della pelle che presentino cicatrici estese. Le zone preferibili della parte superiore del corpo sono: parte superiore del dorso e zona sotto-clavicolare del torace. L'eventuale peluria deve essere tagliata con un paio di forbici (e non rasata). Se fosse necessario detergere il punto di applicazione, ciò deve essere fatto con acqua. Non si devono usare sapone o altri detersivi. Si devono evitare preparati per applicazione cutanea che possono influire sull'adesione del cerotto transdermico alla zona scelta per l'applicazione del cerotto.

La pelle deve essere completamente asciutta prima di applicare il cerotto. Il cerotto transdermico deve essere applicato immediatamente dopo averlo tolto dalla bustina. Dopo avere tolto il rivestimento protettivo, si deve premere saldamente con il palmo della mano il cerotto transdermico in posizione, per circa 30 secondi. Il cerotto transdermico non si staccherà durante il bagno, la doccia o il nuoto.

Il cerotto transdermico deve essere portato ininterrottamente fino a 4 giorni. Dopo rimozione di un cerotto transdermico, un nuovo cerotto transdermico deve essere applicato in una zona diversa dalla precedente. Prima di applicare un nuovo cerotto transdermico sulla stessa area cutanea, deve trascorrere almeno una settimana.

### **4.3 Controindicazioni**

- Impersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

- pazienti dipendenti da oppioidi e nel trattamento dell'astinenza da narcotici;
- affezioni in cui centro respiratorio e funzionalità respiratoria siano gravemente compromessi o che possano diventarlo;
- pazienti che assumano o abbiano assunto MAO-inibitori nelle ultime due settimane (vedere paragrafo 4.5);
- pazienti affetti da miastenia gravis;
- pazienti affetti da delirium tremens

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Buprenorfina deve essere solamente usata con particolare cautela nell'intossicazione alcolica acuta, nei disturbi convulsivi, nei pazienti con traumatismi del capo, shock, riduzione del livello di coscienza di origine incerta, aumento della pressione intracranica senza possibilità di ventilazione.

Buprenorfina, occasionalmente, provoca depressione respiratoria. Si deve pertanto adottare cautela durante il trattamento di pazienti con funzione respiratoria compromessa o di pazienti che assumono farmaci che possono provocare depressione respiratoria.

Rischio dall'uso concomitante di medicinali sedativi come benzodiazepine o medicinali correlati: L'uso concomitante di buprenorfina e di 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 dovrebbe essere riservata ai pazienti per i quali non sono possibili trattamenti terapeutici alternativi. Se viene presa la decisione di prescrivere buprenorfina 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 monitorati attentamente in caso di segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, è fortemente raccomandato informare i pazienti e coloro che se ne prendono cura di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Buprenorfina presenta una più bassa capacità di indurre dipendenza rispetto agli agonisti oppioidi puri. In studi condotti con buprenorfina su volontari sani e pazienti, non sono state osservate crisi di astinenza. Tuttavia, dopo un uso prolungato di buprenorfina non è possibile escludere del tutto sintomi di astinenza simili a quelli che si manifestano durante l'astinenza dagli oppiacei (vedere paragrafo 4.8). Tali sintomi comprendono: agitazione, ansia, nervosismo, insonnia, ipercinesia, tremore e disturbi gastrointestinali.

Nei pazienti che abusano di oppioidi, la sostituzione con buprenorfina può prevenire i sintomi di astinenza. Ciò ha portato in alcuni casi ad un abuso di buprenorfina; si deve, quindi, adottare cautela quando il prodotto viene prescritto a pazienti sospettati di avere problemi di abuso di droghe.

Buprenorfina viene metabolizzata nel fegato. In pazienti con patologie epatiche, l'intensità e la durata dell'effetto possono risultare alterate. Pertanto, tali pazienti devono essere attentamente monitorati durante il trattamento con buprenorfina.

#### Pazienti con febbre/esposizione a sorgenti esterne di calore

Febbre ed esposizione al calore possono aumentare la permeabilità della cute. In questi casi, durante il trattamento con buprenorfina, si potrebbe verificare, teoricamente, un aumento delle concentrazioni sieriche di buprenorfina. Pertanto, durante il trattamento con il cerotto transdermico, si deve prestare attenzione all'aumento della possibilità di reazioni da oppioidi in pazienti febbricitanti, o che presentino un aumento della temperatura cutanea dovuto ad altre cause. Il cerotto transdermico non deve essere esposto a calore eccessivo (ad es., sauna, radiazione infrarossa).

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

A seguito della somministrazione di MAO-inibitori nei 14 giorni precedenti la somministrazione dell'oppioide petidina, sono state osservate pericolose interazioni per la vita del paziente a livello del

sistema nervoso centrale e della funzionalità respiratoria e cardiovascolare. Non può essere esclusa la stessa tipologia di interazioni tra MAO-inibitori e buprenorfina (vedere paragrafo 4.3).

Gli effetti sul sistema nervoso centrale possono risultare intensificati quando buprenorfina viene somministrato insieme ad altri oppioidi, anestetici, ipnotici, sedativi (vedere anche il paragrafo sotto), antidepressivi, neurolettici e, in generale, a medicinali che deprimono la respirazione e il sistema nervoso centrale. Questo vale anche per gli alcolici.

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 del SNC. La dose e la durata dell'uso concomitante devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

La contemporanea somministrazione con inibitori o induttori del citocromo CYP3A4 può potenziare (inibitori) o ridurre (induttori) l'efficacia di buprenorfina.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Sono disponibili dati limitati sull'uso di buprenorfina cerotti transdermici nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio per l'uomo 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. La somministrazione prolungata di buprenorfina durante gli ultimi tre mesi di gravidanza può provocare nel neonato sindrome da astinenza.

Durlevatec è, pertanto, controindicato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non fanno uso di un efficace metodo contraccettivo.

##### Allattamento

Buprenorfina viene escreta nel latte umano. Nei ratti, buprenorfina inibisce la lattazione. Durlevatec non deve essere usato durante l'allattamento.

##### Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di buprenorfina sulla fertilità nell'uomo. Non è noto alcun effetto di buprenorfina sulla fertilità negli animali (vedere paragrafo 5.3).

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

Buprenorfina cerotti transdermici interferisce fortemente sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Buprenorfina cerotti transdermici, anche se somministrato conformemente alle istruzioni, può influire sulle reazioni del paziente a tal punto da compromettere la sicurezza stradale e la capacità di usare macchinari.

Ciò vale specialmente all'inizio del trattamento, in caso di qualunque variazione posologica, e quando buprenorfina è utilizzata in associazione con altre sostanze ad azione centrale, fra cui alcolici, tranquillanti, sedativi ed ipnotici.

I pazienti che ne risentono (che avvertono, ad es., capogiri, sonnolenza o visione annebbiata o doppia) non devono guidare o utilizzare macchinari mentre assumono Durlevatec e per almeno 24 ore dopo aver rimosso il cerotto transdermico.

I pazienti stabilizzati con specifiche dosi non saranno necessariamente soggetti a restrizioni, se non saranno presenti i sintomi sopra riportati.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate in studi clinici dopo somministrazione di buprenorfina cerotti transdermici e nel corso della farmacovigilanza successiva alla immissione in commercio.

La loro frequenza viene definita così:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Le reazioni avverse sistemiche più comunemente segnalate sono state nausea e vomito.

Le reazioni avverse locali più comunemente segnalate sono state eritema e prurito.

#### Tabella delle reazioni avverse

| Classe sistema organo                              | Molto comune | Comune              | Non comune  | Raro  | Molto raro                             |
|--|--------------|---------------------|---|---|--|
| <b>Disturbi del sistema immunitario</b>            |              |                     |   |   | Gravi reazioni allergiche*             |
| <b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b> |              |                     |   | Perdita dell'appetito   |  |
| <b>Disturbi psichiatrici</b>                       |              |                     | Confusione<br>Disturbi del sonno<br>Irrequietezza | Effetti psicotomicomimetici (ad es., allucinazioni, ansia, incubi)<br>Riduzione della libido  | Dipendenza, sbalzi di umore            |
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>               |              | Capogiri<br>Cefalea | Sedazione<br>Sonnolenza                           | Riduzione della capacità di concentrazione<br>Disturbi del linguaggio<br>Intorpidimento, squilibrio,<br>Parestesia (ad es., pizzicore o sensazione di bruciore cutaneo) | Fascicolazioni muscolari<br>Parageusia |
| <b>Patologie dell'occhio</b>                       |              |                     |   | Disturbi visivi,<br>Visione annebbiata<br>Edema palpebrale  | Miosi                                  |
| <b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>     |              |                     |   |   | Dolore all'orecchio                    |

| <b>Classe sistema organo</b>  | <b>Molto comune</b> | <b>Comune</b>           | <b>Non comune</b>   | <b>Raro</b>  | <b>Molto raro</b>              |
|---|---------------------|-------------------------|---|--|--------------------------------|
| <b>Patologie vascolari</b>  |                     |                         | Patologie vascolari (quali ipotensione o, raramente, anche collasso circolatorio) | Vampate di calore  |                                |
| <b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>                        |                     | Dispnea                 |   | Depressione respiratoria   | Iperventilazione<br>Singhiozzo |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>  | Nausea              | Vomito<br>stitichezza   | Secchezza della bocca   | Pirosi   | Conati di vomito               |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>                          | Eritema<br>Prurito  | Esantema<br>Sudorazione | Eruzione cutanea  | Orticaria  | Pustole<br>Vescicole           |
| <b>Patologie renali ed urinarie</b>   |                     |                         | Ritenzione urinaria<br>disturbi della minzione                                    |  |                                |
| <b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>                    |                     |                         |   | Riduzione dell'erezione  |                                |
| <b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> |                     | Edema<br>Stanchezza     | Affaticamento   | Sintomi da astinenza*,<br>Reazioni alla sede di somministrazione | Dolore toracico                |

\* vedere informazioni aggiuntive sotto

In alcuni casi sono comparse reazioni allergiche ritardate con evidenti segni di infiammazione. In tali casi il trattamento con buprenorfina deve essere interrotto.

Buprenorfina ha un basso rischio di dipendenza. Dopo interruzione di buprenorfina, sono improbabili sintomi da astinenza. Ciò dipende dalla molto lenta dissociazione di buprenorfina dai recettori degli oppiacei e dalla graduale riduzione delle concentrazioni sieriche di buprenorfina (di solito nelle 30 ore successive alla rimozione dell'ultimo cerotto transdermico). Tuttavia, dopo l'uso di buprenorfina per un lungo periodo, non è possibile escludere totalmente la comparsa di sintomi da astinenza, simili a quelli che si manifestano a seguito di interruzione degli oppiacei. Questi sintomi comprendono: agitazione, ansia, nervosismo, insonnia, ipercinesia, tremori 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 al sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Buprenorfina ha un ampio margine di sicurezza. A causa del rilascio controllato di piccole quantità di buprenorfina nella circolazione sanguigna è improbabile che si raggiungano concentrazioni ematiche

di buprenorfina elevate o tossiche. A seguito dell'applicazione di buprenorfina 70 microgrammi/ora cerotto transdermico, la massima concentrazione sierica di buprenorfina è di circa 6 volte inferiore rispetto a quella ottenuta in seguito a somministrazione per via endovenosa della dose terapeutica di 0,3 mg di buprenorfina.

### Sintomi

In linea di principio, in caso di sovradosaggio da buprenorfina, ci si deve attendere sintomi simili a quelli di altri analgesici ad azione centrale (oppioidi). Questi comprendono: depressione respiratoria, sedazione, sonnolenza, nausea, vomito, collasso cardiovascolare, miopia marcata.

### Trattamento

Devono essere poste in essere le generali misure di emergenza. Le vie aeree (aspirazione!) devono essere tenute aperte. Mantenere la respirazione e la circolazione, a seconda dei sintomi.

Naloxone ha un'utilità limitata sull'effetto di depressione respiratoria di buprenorfina. Sono necessarie alte dosi come boli ripetuti o per via infusionale (per es., iniziando con una somministrazione in bolo di 1-2 mg per via endovenosa. Dopo avere ottenuto un adeguato effetto antagonista è raccomandata la somministrazione per infusione al fine di mantenere costanti i livelli plasmatici di naloxone). Pertanto occorre instaurare una ventilazione adeguata.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: analgesici, oppioidi, derivati di oripavina - codice ATC: N02AE01.

#### Meccanismo d'azione

Buprenorfina è un oppioide forte con attività agonista sui recettori oppioidi  $\mu$  ed attività antagonista sui recettori oppioidi  $\kappa$ . Buprenorfina sembra possedere le caratteristiche generali della morfina ma con proprie e specifiche peculiarità farmacologiche e cliniche.

#### Efficacia e sicurezza clinica

Inoltre, numerosi fattori, come ad es., indicazioni e condizioni cliniche, via di somministrazione e variabilità interindividuale, hanno un impatto sull'analgesia e devono quindi essere tenuti in considerazione quando si confrontano gli analgesici.

Nella pratica clinica giornaliera, i diversi oppiacei sono classificati rispetto alla potenza relativa, anche se ciò deve essere considerata una semplificazione.

La potenza relativa di buprenorfina nelle diverse forme farmaceutiche e in diverse situazioni cliniche, in letteratura è stata descritta come segue:

- morfina os: BUP i.m. come 1: 67-150 (dose singola, nel modello del dolore acuto)
- morfina os: BUP s.l. come 1: 60-100 (dose singola, modello del dolore acuto, dose multipla, dolore cronico, dolore da cancro)
- morfina os BUT TTS come 1: 75-115 (dosi multiple, dolore cronico)

Abbreviazioni:

os = orale; i.m. = intramuscolare; s.l. = sublinguale; TTS =transdermico; BUP = buprenorfina

Le reazioni avverse sono simili a quelle di altri potenti analgesici oppioidi. Buprenorfina sembra presentare una più bassa tendenza a indurre dipendenza, rispetto alla morfina.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### Caratteristiche generali del principio attivo

Buprenorfina ha un legame con le proteine plasmatiche di circa il 96%.



Buprenorfina viene metabolizzata nel fegato a *N*-dealchilbuprenorfina (*nor*-buprenorfina) e in metaboliti glucurono- coniugati. I 2/3 del principio attivo vengono eliminati invariati nelle feci e 1/3 viene eliminato come coniugato di buprenorfina immodificata o dealchilata attraverso il sistema urinario. Vi sono evidenze di un ricircolo enteroepatico.

Studi condotti su ratte non gravide e gravide hanno evidenziato che buprenorfina attraversa la barriera ematoencefalica e placentare. Nel cervello (dove si ritrova solo buprenorfina immodificata), dopo somministrazione per via parenterale, le concentrazioni sono risultate 2-3 volte più elevate rispetto a quelle ottenute dopo somministrazione per via orale. A seguito di somministrazione intramuscolare od orale è stato osservato un accumulo di buprenorfina nel lume gastrointestinale del feto, probabilmente ciò è dovuto all'escrezione biliare, poiché la circolazione enteroepatica non è completamente sviluppata.

#### Caratteristiche di buprenorfina cerotti transdermici in volontari sani

Dopo l'applicazione di buprenorfina cerotti transdermici, la buprenorfina viene assorbita attraverso la cute. La liberazione continua di buprenorfina nella circolazione sistemica avviene mediante rilascio controllato da un sistema a matrice adesiva a base di polimeri.

Dopo l'applicazione iniziale di buprenorfina cerotti transdermici, le concentrazioni plasmatiche di buprenorfina aumentano gradualmente, raggiungendo, dopo 12-24 h, la concentrazione minima efficace, pari a 100 picogrammi/ml. Negli studi effettuati su volontari sani con buprenorfina, 35 microgrammi/ora, la  $C_{max}$  media è risultata essere compresa fra 200 - 300 picogrammi/ml con un  $T_{max}$  medio compreso fra 60-80 h. In uno studio su volontari i cerotti transdermici di buprenorfina 35 microgrammi/ora e 70 microgrammi/ora sono stati applicati seguendo un "disegno *cross-over*". Questo studio ha evidenziato una proporzionalità della dose per i diversi dosaggi.

Una volta rimosso il cerotto transdermico di buprenorfina, le concentrazioni plasmatiche di buprenorfina diminuiscono costantemente e il principio attivo viene eliminato con un'emivita di circa 30 ore (intervallo 22-36). L'assorbimento continuo di buprenorfina dal deposito a livello cutaneo comporta un'eliminazione della sostanza più lenta di quella che si verifica dopo somministrazione per via endovenosa.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Gli studi tossicologici standard non hanno evidenziato particolari rischi potenziali per l'uomo. In studi condotti su ratti con dosi ripetute di buprenorfina, si è avuto un rallentamento della crescita ponderale.

Gli studi sulla fertilità e sulla capacità riproduttiva generale dei ratti, non hanno mostrato effetti dannosi. Gli studi nei ratti e nei conigli hanno rivelato segni di fetotossicità e aumento della perdita post- impianto.

Gli studi nei ratti hanno evidenziato una diminuita crescita intrauterina, un ritardato sviluppo di alcune funzioni neurologiche ed una elevata mortalità peri-post-natale nei neonati, a seguito del trattamento delle madri durante la gestazione o l'allattamento. Vi è evidenza che a questi effetti contribuiscano le complicazioni del parto ed una ridotta lattazione. Nei ratti e nei conigli non sono stati evidenziati effetti embriotossici né teratogeni.

I test *in vitro* e *in vivo* sul potenziale mutageno di buprenorfina non hanno indicato effetti clinicamente rilevanti.

Negli studi a lungo termine su ratti e topi non vi sono state evidenze di rilevanti potenzialità cancerogene per l'uomo.

I dati tossicologici disponibili non evidenziano un potenziale capacità di sensibilizzazione indotta dagli eccipienti del cerotto transdermico.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Pellicola protettiva (da rimuovere prima dell'applicazione del cerotto):  
Foglio in polietilene tereftalato, siliconato

Matrice adesiva (contenente buprenorfina):

Acido levulinico

Oleil oleato

Povidone K90

Poli[butilacrilato-co-(2-etilexil)acrilato-co-metilmetacrilato-co-*N-tert*-octilacrilamide] (32:32:15:20)

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

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

Foglio in poli(etilen-tereftalato)

Matrice adesiva (senza buprenorfina):

Adesivo acrilico

Strato di supporto (stampato):

Pellicola di supporto in poliuretano

Inchiostro da stampa

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

2 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 cerotto transdermico è confezionato singolarmente in una bustina in PET/Al/PE, con chiusura a prova di bambino.

Scatola contenente 3, 4, 5, 8, 10, 16 o 20 cerotti transdermici.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

Sandoz Spa

Largo U. Boccioni 1

21040 Origgio (VA)

Italia

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 044388015 - " 35 Microgrammi/Ora Cerotti Trasdermici" 3 Cerotti In Bustine Pet/Al/Pe  
AIC n. 044388027 - " 35 Microgrammi/Ora Cerotti Trasdermici" 4 Cerotti In Bustine Pet/Al/Pe  
AIC n. 044388039 - " 35 Microgrammi/Ora Cerotti Trasdermici" 5 Cerotti In Bustine Pet/Al/Pe  
AIC n. 044388041 - " 35 Microgrammi/Ora Cerotti Trasdermici" 8 Cerotti In Bustine Pet/Al/Pe  
AIC n. 044388054 - " 35 Microgrammi/Ora Cerotti Trasdermici" 10 Cerotti In Bustine Pet/Al/Pe  
AIC n. 044388066 - " 35 Microgrammi/Ora Cerotti Trasdermici" 16 Cerotti In Bustine Pet/Al/Pe  
AIC n. 044388078 - " 35 Microgrammi/Ora Cerotti Trasdermici" 20 Cerotti In Bustine Pet/Al/Pe  
AIC n. 044388080 - " 52,5 Microgrammi/Ora Cerotti Trasdermici" 3 Cerotti In Bustine Pet/Al/Pe  
AIC n. 044388092 - " 52,5 Microgrammi/Ora Cerotti Trasdermici" 4 Cerotti In Bustine Pet/Al/Pe  
AIC n. 044388104 - " 52,5 Microgrammi/Ora Cerotti Trasdermici" 5 Cerotti In Bustine Pet/Al/Pe  
AIC n. 044388116 - " 52,5 Microgrammi/Ora Cerotti Trasdermici" 8 Cerotti In Bustine Pet/Al/Pe  
AIC n. 044388128 - " 52,5 Microgrammi/Ora Cerotti Trasdermici" 10 Cerotti In Bustine Pet/Al/Pe  
AIC n. 044388130 - " 52,5 Microgrammi/Ora Cerotti Trasdermici" 16 Cerotti In Bustine Pet/Al/Pe  
AIC n. 044388142 - " 52,5 Microgrammi/Ora Cerotti Trasdermici" 20 Cerotti In Bustine Pet/Al/Pe  
AIC n. 044388155 - " 70 Microgrammi/Ora Cerotti Trasdermici" 3 Cerotti In Bustine Pet/Al/Pe  
AIC n. 044388167 - " 70 Microgrammi/Ora Cerotti Trasdermici" 4 Cerotti In Bustine Pet/Al/Pe  
AIC n. 044388179 - " 70 Microgrammi/Ora Cerotti Trasdermici" 8 Cerotti In Bustine Pet/Al/Pe  
AIC n. 044388181 - " 70 Microgrammi/Ora Cerotti Trasdermici" 5 Cerotti In Bustine Pet/Al/Pe  
AIC n. 044388193 - " 70 Microgrammi/Ora Cerotti Trasdermici" 10 Cerotti In Bustine Pet/Al/Pe  
AIC n. 044388205 - " 70 Microgrammi/Ora Cerotti Trasdermici" 16 Cerotti In Bustine Pet/Al/Pe  
AIC n. 044388217 - " 70 Microgrammi/Ora Cerotti Trasdermici" 20 Cerotti In Bustine Pet/Al/Pe

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 14/06/2017

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**