

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BUSETALT 25 microgrammi/ora cerotto transdermico

BUSETALT 30 microgrammi/ora cerotto transdermico

BUSETALT 40 microgrammi/ora cerotto transdermico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

BUSETALT 25 microgrammi/ora cerotto transdermico:

Ogni cerotto transdermico contiene 25 mg di buprenorfina per 31,25 cm² e rilascia 25 microgrammi di buprenorfina per ora.

BUSETALT 30 microgrammi/ora cerotto transdermico:

Ogni cerotto transdermico contiene 30 mg di buprenorfina per 37,5 cm² e rilascia 30 microgrammi di buprenorfina per ora.

BUSETALT 40 microgrammi/ora cerotto transdermico:

Ogni cerotto transdermico contiene 40 mg di buprenorfina per 50 cm² e rilascia 40 microgrammi di buprenorfina per ora.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico.

Il medicinale è composto di un cerotto transdermico contenente il principio attivo integrato ad una pellicola di supporto di colore marrone/giallo chiaro, più larga e priva di principio attivo. La forma del cerotto transdermico è rettangolare, con bordi arrotondati. Il cerotto transdermico riporta le seguenti diciture:

Buprenorphinum 25 µg/h

Buprenorphinum 30 µg/h

Buprenorphinum 40 µg/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.

BUSETALT non è adatto per il trattamento del dolore acuto.

BUSETALT è indicato negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

BUSETALT deve essere applicato ogni 7 giorni.

Pazienti di età pari o superiore a 18 anni

Come dose iniziale deve essere usata la dose più bassa di 5 microgrammi/ora buprenorfina cerotto transdermico. 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.

Per dosi di buprenorfina al di sotto di 25 microgrammi/ora, altri cerotti di buprenorfina possono essere usati.

BUSETALT non deve essere utilizzato a dosi più elevate di quelle raccomandate.

Titolazione

Durante la fase iniziale del trattamento con buprenorfina cerotti transdermici, può essere richiesto l'uso di analgesici supplementari a breve durata d'azione (vedere paragrafo 4.5), finché non si raggiunge l'efficacia analgesica con buprenorfina cerotti transdermici.

La dose di buprenorfina cerotti transdermici 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 in posti diversi, per ottenere il dosaggio desiderato. Si raccomanda di non applicare più di due cerotti transdermici contemporaneamente, fino a una dose totale massima di 40 microgrammi/ora di buprenorfina. I pazienti devono essere attentamente e regolarmente monitorati, al fine di valutare il dosaggio e la durata del trattamento ottimali.

Passaggio da altri oppioidi

Il cerotto transdermico di buprenorfina può essere utilizzato come alternativa al trattamento con altri oppioidi. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la dose più bassa disponibile di 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 BUSETALT 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 BUSETALT, deve essere effettuato un monitoraggio accurato e regolare (eventualmente con interruzioni del trattamento), per stabilire se e in che misura potrebbe essere necessario un ulteriore trattamento.

Sospensione

Dopo la rimozione del cerotto transdermico, le concentrazioni sieriche di buprenorfina diminuiscono gradualmente, quindi l'effetto analgesico viene mantenuto per un certo periodo di tempo. Questo deve essere tenuto in considerazione quando alla terapia con BUSETALT fa seguito un trattamento con altri oppioidi. Come regola generale, un eventuale 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

Pazienti anziani

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

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale non è richiesto alcun aggiustamento della dose di cerotto transdermico 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, in corso di trattamento con buprenorfina cerotto transdermico questi pazienti devono essere attentamente monitorati.

Nei pazienti con compromissione della funzione epatica da lieve a moderata non è richiesto alcun aggiustamento della dose di cerotto transdermico

I pazienti con grave compromissione epatica possono accumulare buprenorfina durante il trattamento con Busetalt. In questi pazienti si deve prendere in considerazione una terapia alternativa, e buprenorfina cerotto transdermico deve essere usato con cautela, oppure non deve essere usato del tutto.

Pazienti che usano inibitori CYP3A4

Poiché gli inibitori CYP3A4 possono incrementare le concentrazioni di buprenorfina (vedere paragrafo 4.5), i pazienti già sottoposti a trattamento con inibitori del CYP3A4 devono ricevere la dose di buprenorfina cerotto transdermico titolata attentamente, poiché per questi pazienti può essere sufficiente un dosaggio inferiore.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia dei cerotti transdermici di buprenorfina nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni di età non sono state stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso transdermico.

Cerotto transdermico da indossare per 7 giorni. Il cerotto non deve essere diviso o tagliato in pezzi.

Applicazione del cerotto transdermico

Busetalt deve essere applicato su pelle intatta e non irritata della parte esterna superiore del braccio, della parte superiore del torace o della parte superiore della schiena o della porzione laterale del torace, oppure, ma non su pelle con grandi cicatrici. Busetalt 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, 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. 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 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.

Un nuovo cerotto transdermico non deve essere applicato sulla stessa area cutanea per le 3-4 settimane successive (vedere paragrafo 5.2).

Si deve consigliare ai pazienti di evitare l'esposizione del sito di applicazione a fonti di calore esterne mentre si indossa il cerotto (vedere paragrafo 4.4).

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 inibitori MAO- o che li hanno assunti 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

I cerotti transdermici di buprenorfina devono essere usati con particolare cautela nei pazienti con apnea notturna, 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 grave compromissione della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.2).

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

Disturbi della respirazione correlati al sonno

Gli oppioidi possono causare disturbi della respirazione correlati al sonno, tra cui apnea centrale nel sonno, CSA) e ipossiemia correlata al sonno. L'uso di oppioidi aumenta il rischio di CSA in modo dose-dipendente. Nei pazienti che presentano CSA, bisogna prendere in considerazione la riduzione del dosaggio totale di oppioidi.

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 (vedere paragrafo 4.5). Buprenorfina deve essere usata con cautela in pazienti noti per avere, o sospettati di avere problemi con abuso di droga o alcool o grave malattia mentale.

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

L'uso concomitante di buprenorfina 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 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 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)

Sindrome da serotonina

La somministrazione concomitante di buprenorfina e di altri agenti serotoninergici come gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), gli inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI) o gli antidepressivi triciclici può provocare la sindrome serotoninergica, un'affezione potenzialmente rischiosa per la vita (vedere paragrafo 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 e agli incrementi di dose.

I sintomi della sindrome da serotonina comprendono alterazioni dello stato mentale, instabilità autonoma, anomalie neuromuscolari e/o sintomi gastrointestinali.

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

I cerotti transdermici di buprenorfina non sono raccomandati 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.

Studi controllati sull'uomo e sull'animale indicano che buprenorfina è meno responsabile di produrre dipendenza rispetto agli analgesici agonisti puri. Nell'uomo sono stati osservati con buprenorfina limitati effetti euforizzanti. Questo potrebbe dare origine a casi di abuso del medicinale e si deve esercitare cautela quando lo si prescrive a pazienti noti per avere, o sospettati di avere, un'anamnesi di abuso di droga o di abuso di alcol o grave malattia mentale.

L'uso cronico di buprenorfina può determinare lo sviluppo di dipendenza fisica. La sindrome di astinenza, quando si verifica, è generalmente mite, inizia dopo 2 giorni e può durare fino a 2 settimane. I sintomi di astinenza comprendono agitazione, ansia, nervosismo, insonnia, ipercinesia, tremore e disturbi gastrointestinali.

Buprenorfina è un agonista parziale μ -oppioide

La buprenorfina produce effetti simili alla morfina, incluso euforia e dipendenza fisica, ma l'ampiezza di questi effetti è minore di quelli di agonisti pieni μ -oppioide a dosi comparabili. La somministrazione di buprenorfina a persone che sono dipendenti fisicamente da agonisti μ oppioide possono precipitare la sindrome da astinenza a seconda del livello di dipendenza fisica, la tempistica e la dose di buprenorfina.

Sistema endocrino

Gli oppioidi possono influenzare gli assi ipotalamo-ipofisi-surrene o -gonadico. Alcune alterazioni osservabili comprendono un aumento della prolattina sierica e diminuzioni di cortisolo e testosterone nel plasma. Da queste alterazioni ormonali possono manifestarsi sintomi clinici.

I pazienti con febbre o esposti a calore esterno

Mentre indossano il cerotto transdermico, i pazienti devono 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, etc., poiché potrebbe verificarsi un aumento dell'assorbimento di buprenorfina. Nel trattamento di pazienti febbrili, il medico deve essere

consapevole che anche la febbre potrebbe 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 BUSETALT come sostanza dopante può determinare un rischio per la salute.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

I cerotti transdermici di buprenorfina non devono essere usati in concomitanza con IMAO o in pazienti che hanno ricevuto IMAO nelle due settimane precedenti (vedere paragrafo 4.3).

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 intensificato aumento dell'efficacia di buprenorfina.

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 cerotto transdermico con ketoconazolo, rispetto a buprenorfina cerotto transdermico da sola.

L'interazione tra buprenorfina e gli induttori dell'enzima CYP3A4 non è stata studiata. La co-somministrazione di cerotti transdermici di buprenorfina e di induttori enzimatici (come fenobarbital, carbamazepina, fenitoina e rifampicina) potrebbe 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

I cerotti transdermici di buprenorfina devono essere usati con cautela quando co-somministrati con:

- 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 limitati (vedere paragrafo 4.4).
- 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 deprimente sul SNC.
- Medicinali serotoninergici, come gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), gli inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI) o gli antidepressivi triciclici in quanto aumenta il rischio di sindrome da serotonina, un'affezione potenzialmente rischiosa per la vita (vedere paragrafo 4.4)

Alle dosi analgesiche usuali, buprenorfina viene descritta come un agonista puro del recettore μ . Negli studi clinici con buprenorfina cerotto transdermico, i soggetti che ricevevano agonisti oppioidi totali

del recettore μ (fino a 90 mg di morfina orale o equivalenti di morfina orale al giorno) sono stati trasferiti a buprenorfina cerotto transdermico. Durante il passaggio dall'oppioide con cui è stata iniziata la terapia a buprenorfina cerotto transdermico 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 cerotti transdermici in donne 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. La buprenorfina attraversa la placenta e la buprenorfina e il metabolita attivo norbuprenorfina possono essere rilevate nel siero, urine e meconio dei neonati esposti in utero.

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, Busetalt non deve essere usato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non utilizzano un contraccettivo efficace a meno che il beneficio potenziale giustifica il rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Buprenorfina viene escreta nel latte umano. Studi sui ratti hanno dimostrato che buprenorfina può inibire la lattazione. I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili negli animali hanno mostrato escrezione di buprenorfina nel latte (vedere paragrafo 5.3). Un rischio per il neonato/lattante non può essere escluso. Busetalt deve essere usato con cautela durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono disponibili dati umani sugli effetti 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

I cerotti transdermici di buprenorfina hanno una notevole influenza sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Anche quando vengono utilizzati secondo le indicazioni, i cerotti transdermici di buprenorfina possono influenzare le reazioni del paziente a tal punto che la sicurezza stradale e la capacità di usare macchinari possono essere compromesse. Questo vale in particolare all'inizio del trattamento e in concomitanza con l'assunzione di 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 avversi (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 transdermico.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse gravi che possono essere associate alla terapia con i cerotti transdermici di buprenorfina nell'uso clinico sono simili a quelle osservate con altri analgesici oppioidi, inclusa depressione respiratoria (soprattutto se il medicinale viene utilizzato con altri depressori del SNC) e 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	($< 1/10.000$)
Frequenza non nota	(non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classificazioni e per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Frequenza non nota
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità	Reazione anafilattica		Reazione anafilattiche
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia		Disidratazione		
Disturbi psichiatrici		Confusione, depressione, insonnia, nervosismo ansia	Labilità affettiva, disturbi del sonno, irrequietezza, agitazione, umore euforico, allucinazioni, diminuzione della libido incubi, aggressione	Disturbo psicotico,	Dipendenza da sostanze d'abuso, sbalzi d'umore	Depersonalizzazione
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa, capogiri, sonnolenza	Tremore	Sedazione, disgeusia, disartria, ipoestesia, disturbi della memoria, emicrania, sincope, alterazione della coordinazione, disturbi dell'attenzione parestesia	Disturbo dell'equilibrio, disturbo del linguaggio	Contrazioni muscolari involontarie	Crisi convulsive, sindrome da apnea nel sonno
Patologie dell'occhio			Occhio secco, visione offuscata	Disturbi visivi, edema palpebrale, miosi		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Tinnito, vertigini		Dolore alle orecchie	
Patologie cardiache			Palpitazioni, tachicardia	Angina pectoris		
Patologie			Ipotensione,	Vasodilatazione,		

vascolari			collasso circolatorio, ipertensione, vampate	Ipotensione ortostatica		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea	Tosse, respiro sibilante, singhiozzo	Depressione respiratoria, insufficienza respiratoria asma aggravata, iperventilazione, rinite		
Patologie gastrointestinali	Costipazione, nausea, vomito	Dolori addominali, diarrea, dispepsia bocca secca	Flatulenza	Disfagia, ileo		Diverticolite
Patologie epatobiliari						Colica biliare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito, eritema,	Eruzione cutanea, sudorazione, esantema	Pelle secca, orticaria,	Edema della faccia	Pustole, vescicole	Dermatiti da contatto, alterazioni e del colore della pelle in sede di applicazione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Debolezza muscolare	Mialgia, spasmi muscolari			
Patologie renali e urinarie			Incontinenza urinaria ritenzione urinaria, esitazione minzionale			
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Disfunzione erettile, disfunzione sessuale		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede amministrativa	Reazione nel sito di applicazione compreso eritema, edema, prurito, eruzione cutanea	Stanchezza, astenia, edema periferico,	Affaticamento, piressia, brividi febbrili, edema, sindrome di astinenza da farmaco, dermatite al sito	Malattia simil influenzale		Sindrome da astinenza da sostanza d'abuso neonatale

			di applicazione*, dolore toracico			
Esami diagnostici			Aumento di alanina aminotransferasi, calo ponderale			
Traumatismo, avvelenamento o complicazioni da procedura			Lesioni accidentali, cadute			

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

Buprenorfina ha un basso rischio di dipendenza fisica. Dopo l'interruzione dei cerotti transdermici 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 dei cerotti transdermici 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 all'indirizzo <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 possono includere depressione respiratoria, incluso apnea, sedazione, sonnolenza, nausea, vomito, collasso cardiovascolare e miosi 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 mu-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 oripavinici
Codice ATC: N02AE01

Meccanismo d'azione

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

Altri effetti farmacologici: Studi in vitro e sull'animale mostrano diversi effetti degli oppioidi naturali, quali la morfina, sui componenti del sistema immunitario; il significato clinico di queste scoperte non è noto. Non è noto se la buprenorfina, un oppioide semisintetico, ha effetti immunologici simili alla morfina.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia è stata dimostrata in sette studi registrativi di Fase III di durata fino a 12 settimane in pazienti con dolore non maligno di eziologia varia. Questi includevano pazienti con osteoartrosi moderata e grave, e mal di schiena. Buprenorfina cerotto transdermico 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 microgrammi/ora, il 35% su 10 microgrammi/ora e il 48% su 20 microgrammi/ora.

La buprenorfina ha un potenziale rischio di depressione respiratoria. Comunque l'evidenza suggerisce che la buprenorfina è un agonista parziale con riferimento alla sua attività depressiva respiratoria e un effetto tetto è stato segnalato a seguito di dosi per endovena superiori a 2 microgrammi/kg. La depressione respiratoria appare essere un raro episodio a dosi terapeutiche della formulazione transdermica (fino a 40 microgrammi/ora).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Ogni cerotto transdermico fornisce una somministrazione costante di buprenorfina per un massimo di sette giorni. Lo stato stazionario viene raggiunto durante la seconda applicazione. Dopo la rimozione di Busetalt, la concentrazione di buprenorfina diminuisce, con un tempo medio di emivita che varia da 31 a 45 ore.

Assorbimento

In seguito all'applicazione di Busetalt, buprenorfina si 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 residua nei cerotti transdermici dopo 7 giorni di utilizzo mostra che circa 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 superiore 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 più elevata al massimo di circa il 26% quando il cerotto viene applicato alla 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 nello stesso sito, 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 alla 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, l'applicazione di fonti di calore dirette, come borse di acqua calda, scaldini o coperte elettriche, direttamente sul cerotto transdermico non è raccomandata (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

Ci sono evidenze di ricircolo enteroepatico.

Studi condotti su ratti femmina gravide e non gravide hanno dimostrato che buprenorfina attraversa le barriere emato-encefalica e 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.

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

Studi su buprenorfina per via endovenosa hanno dimostrato un grande volume di distribuzione, il che 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: questo riflette il grande volume di distribuzione e la lipofilia del principio attivo. Dopo somministrazione endovenosa, buprenorfina e i 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/ora 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 embriofetale condotti con buprenorfina sui ratti e sui conigli non sono stati osservati effetti di tossicità embriofetale. 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

Pellicola protettiva (da rimuovere prima di applicare il cerotto):

Foglio in poli(etilene tereftalato), siliconato

Matrice adesiva (contenente buprenorfina):

Acido levulinico

Oleil oleato

Povidone K90

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(etilene tereftalato)

Copertura del cerotto

Adesivo acrilico

Pellicola di supporto in poluretano

Inchiostro da stampa

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni cerotto transdermico è confezionato singolarmente in una bustina con apertura a prova di bambino realizzata in PET/Alu/PE.

Scatola contenente 4, 8 o 12 cerotti transdermici.

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

Sandoz Spa
Largo U. Boccioni 1
21040 Origgio (VA)
Italia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

047902010 - "25 microgrammi/h cerotti transdermici" 4 cerotti in bustina PET/AL/PE
047902022 - "30 microgrammi/h cerotti transdermici" 4 cerotti in bustina PET/AL/PE
047902034 - "40 microgrammi/h cerotti transdermici" 4 cerotti in bustina PET/AL/PE
047902046 - "25 microgrammi/h cerotti transdermici" 8 cerotti in bustina PET/AL/PE
047902059 - "25 microgrammi/h cerotti transdermici" 12 cerotti in bustina PET/AL/PE
047902061 - "30 microgrammi/h cerotti transdermici" 8 cerotti in bustina PET/AL/PE
047902073 - "30 microgrammi/h cerotti transdermici" 12 cerotti in bustina PET/AL/PE
047902085 - "40 microgrammi/h cerotti transdermici" 8 cerotti in bustina PET/AL/PE
047902097 - "40 microgrammi/h cerotti transdermici" 12 cerotti in bustina PET/AL/PE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco