

TRANSTEC[®]

(buprenorfina)

Grünenthal do Brasil Farmacêutica Ltda.

adesivos transdérmicos

20 mg (libera cerca de 35 microgramas de buprenorfina por hora)

30 mg (libera cerca de 52,5 microgramas de buprenorfina por hora)

40 mg (libera cerca de 70 microgramas de buprenorfina por hora)

TRANSTEC[®]

buprenorfina

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

TRANSTEC[®]

buprenorfina

APRESENTAÇÕES

Adesivos transdérmicos de 20 mg, 30mg ou 40mg em embalagens contendo 4 adesivos armazenados em sachês individuais resistentes à abertura por crianças.

USO TRANSDÉRMICO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Transtec[®] 20 mg:

Cada adesivo transdérmico contém 20 mg de buprenorfina e libera cerca de 35 microgramas de buprenorfina por hora (por um período de 96 horas). A área do adesivo transdérmico contendo a substância ativa é 25 cm².

Excipientes: oleil oleato; povidona; ácido levulínico; acrilato de etil-hexila; acetato de vinila; acrilato de butila e ácido acrílico.

Transtec[®] 30 mg:

Cada adesivo transdérmico contém 30 mg de buprenorfina e libera cerca de 52,5 microgramas de buprenorfina por hora (por um período de 96 horas).

A área do adesivo transdérmico contendo a substância ativa é 37,5 cm².

Excipientes: oleil oleato; povidona; ácido levulínico; acrilato de etil-hexila; acetato de vinila; acrilato de butila e ácido acrílico.

Transtec[®] 40 mg:

Cada adesivo transdérmico contém 40 mg buprenorfina e libera cerca de 70 microgramas de buprenorfina por hora (por um período de 96 horas).

A área do adesivo transdérmico contendo a substância ativa é 50 cm².

Excipientes: oleil oleato; povidona; ácido levulínico; acrilato de etil-hexila; acetato de vinila; acrilato de butila e ácido acrílico.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tratamento da dor moderada a grave relacionada ao câncer e dor grave que não responde a analgésicos não opioides.

Transtec[®] não é adequado para o tratamento de dor aguda.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de Transtec[®] 35 mcg/h, 52,5 mcg/h ou 70 mcg/h foi avaliada em 4 estudos controlados por placebo e 2 estudos duplo-cegos, randomizados, com controle ativo. Todos os 435 pacientes incluídos em 3 estudos duplo-cegos, randomizados, controlados por placebo tinham dor moderada a grave relacionada ao câncer ou dor intensa que não responde a analgésicos não-opioides. Nestes estudos, os pacientes foram tratados durante 6 a 15 dias com Transtec[®] 35, 52,5 ou 70 mcg/h ou placebo. Os pacientes classificaram sua intensidade da dor duas vezes por dia em uma Escala Verbal variando de 1 = "sem dor" a 5 = "dor muito intensa". Comprimidos sublinguais de buprenorfina 0,2 mg foram fornecidos como medicação de resgate. Os pacientes foram considerados respondedores ao tratamento se, em média, nos últimos 3 dias do estudo eles não tinham mais do que dor leve e não haviam tomado mais do que 1 comprimido da medicação de resgate. A análise integrada desses estudos é fornecida na tabela abaixo. Os pacientes que receberam placebo podem ter compensado a ineficácia do placebo tomando mais medicação de resgate. Ao aumentar a concentração do medicamento, a intensidade da dor remanescente e uso de medicação de resgate diminui, e a porcentagem de respondedores aumenta.

Médias (SD) ao longo dos últimos 3 dias do estudo:				
Adesivo usado	Intensidade da dor	Comprimidos de medicação de resgate por dia	Porcentagem de respondedores	95% Intervalo de Confiança para respondedores
Placebo	2,70 (0,83)	2,61 (2,20)	18,80%	12,18%-27,07%
35 mcg/h	2,53 (0,79)	2,08 (2,17)	20,25%	14,36%-27,24%
52.5 mcg/h	2,35 (0,70)	1,51 (1,52)	27,16%	17,87%-38,19%
70 mcg/h	2,20 (0,78)	1,37 (1,52)	33,78%	23,19%-45,72%

SD: desvio padrão

Todos os 289 pacientes no quarto estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo tinham dor moderada a grave relacionada ao câncer e foram tratados inicialmente por 15 dias com o adesivo de Transtec® 70 mcg/h. Os pacientes poderiam tomar buprenorfina 0,2 mg comprimidos sublinguais como medicação de resgate. Os pacientes classificaram sua dor duas vezes por dia em uma Escala Numérica de 0 = "nenhuma dor" a 10 = "pior dor imaginável". Os 188 pacientes que ao longo dos últimos quatro dias deste tratamento inicial não tomaram mais do que 8 comprimidos e tinham, em média, classificado sua dor como inferior a 5,0, foram randomizados para tratamento duplo-cego: ou outro de até 15 dias com o adesivo de Transtec® 70 mcg/h (94 pacientes), ou com placebo (94 pacientes). Os pacientes foram classificados como respondedores se completado, pelo menos, 12 dias do tratamento duplo-cego, tiveram intensidade de dor média inferior a 5,0 nos últimos 6 dias de tratamento e tomaram, em média, não mais do que 2 comprimidos da medicação de resgate em todo o seu tratamento duplo-cego. Os percentuais de respondedores foram 74,5% (95% intervalo de confiança de 65,7% - 83,3%) para o tratamento ativo, e 50,0% (95% intervalo de confiança de 39,9% - 60,1%) para o placebo.

Os dois estudos com controle ativo (873 pacientes no total) concluíram que Transtec® é pelo menos tão eficaz quanto tramadol para o tratamento da dor crônica não relacionada ao câncer.

Em um estudo com controle ativo, 284 pacientes foram tratados durante 28 dias com adesivos de Transtec® 35 mcg/h e 276 pacientes com comprimidos de liberação prolongada de tramadol 100 mg duas vezes ao dia. Os pacientes classificaram suas intensidades de dor duas vezes por dia em uma Escala Numérica de 0 = "nenhuma dor" e 10 = "pior dor imaginável". No início do estudo, os pacientes no grupo do adesivo de Transtec® 35 mcg/h classificaram a sua intensidade de dor como em média 6,99 (SD: 1,44), e aqueles no grupo do tramadol classificaram sua intensidade de dor em média 7,02 (SD: 1,55). No final do estudo, os pacientes classificaram a sua dor, respectivamente, como -2,00 (SD: 2,06) e -2,06 (SD: 2,03) pontos mais baixa. Em um teste de não-inferioridade, Transtec® foi pelo menos tão eficaz quanto tramadol comprimidos de liberação

prolongada. Assim, neste estudo, o adesivo de Transtec® 35 mcg/h e tramadol comprimidos de liberação prolongada 100 mg duas vezes ao dia foram igualmente eficazes.

Nas primeiras 3 semanas de outro estudo com controle ativo, 159 pacientes identificaram a concentração do adesivo de Transtec® (35, 52,5 ou 70 mcg/h) e 154 pacientes identificaram a dose de tramadol (comprimidos de liberação prolongada de 100 mg, 150 mg ou 200 mg duas vezes ao dia) que melhor atendiam as suas necessidades. Depois disso, a concentração do adesivo ou a dose de tramadol foram mantidas durante mais 4 semanas. Os pacientes classificaram suas intensidades de dor na hora de dormir em uma Escala Numérica de 0 = "nenhuma dor" e 10 = "tão ruim quanto você possa imaginar". No início do estudo, os pacientes avaliaram a sua dor como 7,2 (SD: 1,21) e 7,4 (SD: 1,49) para pacientes de buprenorfina e tramadol, respectivamente. Os dados correspondentes no final do estudo foram de 4,2 (SD: 1,90) e 4,3 (SD: 2,19). A diferença do tratamento média estimada (95% de intervalo de confiança) (buprenorfina - tramadol) foi de 0,14 (-0,63, 0,90), indicando a ausência de uma diferença de tratamento real. Assim, neste estudo Transtec® e tramadol comprimidos de liberação prolongada duas vezes ao dia foram igualmente eficazes.

Além disso, vários estudos de acompanhamento e estudos não-intervencionais confirmaram que a eficácia de Transtec® é mantida durante o tratamento a longo prazo, sem desenvolvimento de tolerância para a buprenorfina.

Referências bibliográficas:

WIS-BUP-01: Bohme K, Likar R. Efficacy and tolerability of a new opioid analgesic formulation, buprenorphine transdermal therapeutic system (TDS), in the treatment of patients with chronic pain. A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Pain Clin* 2003; 15 (2): 193-202

WIS-BUP-02: Sittl Reinhard, Griessinger Norbert, Likar Rudolf. Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine in patients with inadequately controlled chronic pain related to cancer and other disorders: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Therapeutics* 2003;25(1):150-68

WIS-BUP-03: Sorge Jurgen, Sittl Reinhard. Transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical Therapeutics* 2004;26(11):1808-20

PB-TTC-02: Poulain Philippe, Denier Willy, Douma Joep, Hoerauf Klaus, Samija Mirko, Sopata Maciej, et al. Efficacy and safety of transdermal buprenorphine: a randomized, placebo-controlled trial in 289 patients with severe cancer pain. Journal of Pain & Symptom Management 2008;36(2):117-25

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Opioides, derivados da oripavina. Código ATC: N02AE01.

A buprenorfina é um opioide forte com atividade agonista no receptor mu-opioide e atividade antagonista no receptor kappa-opioide. A buprenorfina parece ter as características gerais da morfina, mas tem seus próprios atributos específicos de farmacologia e clínicos.

Em adição, vários fatores, por exemplo, indicação e quadro clínico, via de administração e a variabilidade interindividual, têm um impacto sobre a analgesia e, portanto, devem ser considerados quando se comparam analgésicos.

Na prática clínica diária, diferentes opioides foram ranqueados pela potência relativa, embora isto seja considerada uma simplificação.

A potência relativa da buprenorfina em diferentes formas de aplicação e em diferentes quadros clínicos foi descrita na literatura como segue:

- Morfina (VO): BUP (IM) como 1: 67 - 150 (dose única; modelo de dor aguda)
 - Morfina (VO): BUP (SUBL) como 1: 60 - 100 (dose única, modelo de dor aguda; dose múltipla, dor crônica, dor de câncer)
 - Morfina (VO): BUP (TRANSD) como 1: 75 - 115 (dose múltipla, dor crônica)
- Abreviações: VO = via oral; IM = intramuscular; SUBL = sublingual; TRANSD = transdérmico; BUP = buprenorfina.

As reações adversas são similares às daquelas dos outros analgésicos opioides fortes. A buprenorfina parece ter uma menor probabilidade de dependência que a morfina.

Propriedades farmacocinéticas

Características gerais da substância ativa

A buprenorfina tem uma ligação a proteína plasmática de cerca de 96% e é metabolizada no fígado em *N*-dealquilbuprenorfina (norbuprenorfina) e metabólitos glucuronídeos conjugados. Dois terços da substância ativa são eliminados inalterados nas fezes e um terço eliminado como conjugados da buprenorfina inalterada ou dealquilada via sistema urinário. Há evidência de recirculação entero-hepática.

Estudos em ratos não-prenhes e prenhes mostraram que a buprenorfina passa as barreiras sangue-cérebro e placentária. Concentrações no cérebro (que continham somente a buprenorfina inalterada) após administração parenteral foram 2-3 vezes maiores que após a administração oral. Após administração intramuscular ou oral a buprenorfina aparentemente acumula no lúmen gastrointestinal fetal – presumivelmente devido à excreção biliar, porque a circulação entero-hepática ainda não foi completamente desenvolvida.

Características de Transtec® em voluntários sadios

Após a aplicação de Transtec®, a buprenorfina é absorvida através da pele. A liberação contínua de buprenorfina na circulação sistêmica é por liberação controlada do sistema de matriz baseada no polímero adesivo.

Após a aplicação inicial de Transtec® as concentrações plasmáticas de buprenorfina aumentam gradualmente, e após 12-24h as concentrações plasmáticas alcançam a concentração mínima efetiva de 100 pg/ml. Dos estudos realizados com o Transtec® 35 microgramas/h em voluntários sadios, uma C_{max} média de 200 a 300 pg/ml e um t_{max} médio de 60-80 h foram determinados. Em um estudo voluntário, Transtec® 35 microgramas/h e Transtec® 70 microgramas/h foram aplicados em um desenho cruzado. Neste estudo foi demonstrada a proporcionalidade de dose para as concentrações diferentes.

Após a remoção de Transtec® as concentrações plasmáticas de buprenorfina diminuem estavelmente e são eliminadas com uma meia-vida de aproximadamente 30 horas (faixa 22 - 36). Devido à absorção contínua de buprenorfina do *depot* na pele a eliminação é mais lenta que após a administração intravenosa.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Transtec[®] é contraindicado em:

- hipersensibilidade à substância ativa buprenorfina ou a qualquer dos excipientes;
- pacientes dependentes de opioides e para o tratamento de abstinência narcótica;
- condições em que o centro e função respiratórios estão gravemente prejudicados ou podem ser prejudicados;
- pacientes que estão recebendo inibidores da monoaminoxidase (MAO) ou que os receberam dentro das últimas duas semanas (vide item “6. Interações Medicamentosas”);
- pacientes sofrendo de miastenia grave;
- pacientes sofrendo de *delirium tremens*;
- gravidez (vide item “5. Advertências e Precauções”).

Categoria X - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Transtec[®] deve ser usado somente mediante cuidado particular em intoxicação aguda por álcool, transtornos convulsivos, em pacientes com trauma na cabeça, choque, um nível reduzido de consciência de origem incerta e pressão intracraniana aumentada sem a possibilidade de ventilação. A buprenorfina ocasionalmente causa depressão respiratória. Portanto deve-se ter cautela ao tratar pacientes com função respiratória prejudicada ou pacientes recebendo medicação que possa causar depressão respiratória.

Em estudos com voluntários sadios e pacientes com Transtec[®], reações de abstinência não foram observadas. Entretanto, após o uso de longo prazo de Transtec[®], sintomas de abstinência, similares àqueles que ocorrem durante a retirada de opiáceos, não podem ser totalmente excluídos (vide item “9. Reações adversas”). Estes sintomas são: agitação, ansiedade, nervosismo, insônia, hipercinesia, tremor e transtornos gastrointestinais.

Em pacientes que estão abusando de opioides, a substituição com buprenorfina pode prevenir os sintomas de abstinência. Isto resultou em algum abuso da buprenorfina e deve-se ter cautela quando prescrever buprenorfina a pacientes suspeitos de ter problemas com abuso de drogas.

Tolerância e transtorno por uso de opioides (abuso e dependência)

A tolerância, a dependência física e psicológica e o transtorno por uso de opioides (TUO) podem se desenvolver após a administração repetida de opioides. Uma dose mais alta e uma duração mais longa do tratamento com opioides podem aumentar o risco de desenvolvimento de TUO. O abuso ou uso indevido intencional de opioides podem resultar em overdose e/ou morte. O risco de desenvolver TUO é maior em pacientes com histórico pessoal ou familiar (pais ou irmãos) de transtornos por uso de substâncias (incluindo transtorno por uso de álcool), e em usuários atuais de tabaco ou em pacientes com histórico pessoal de outros transtornos de saúde mental (por exemplo, depressão maior, ansiedade e transtornos de personalidade). Antes de iniciar e durante o tratamento com Transtec[®], os objetivos e um plano de descontinuação devem ser acordados com o paciente (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). Antes e durante o tratamento, o paciente também deve ser informado sobre os riscos e sinais de TUO. Se esses sinais ocorrerem, o paciente deve ser aconselhado a entrar em contato com o médico. O paciente precisará ser monitorado quanto aos sinais de comportamento de busca de medicamentos (por exemplo, solicitações muito precoces de novas prescrições). Isso inclui a revisão de opioides concomitantes e drogas psicoativas (como benzodiazepínicos). Para pacientes com sinais e sintomas de TUO, deve-se considerar a possibilidade de consultar um especialista em dependência.

A buprenorfina é metabolizada no fígado. A intensidade e duração do efeito podem ser alteradas em pacientes com transtornos da função hepática. Portanto, tais pacientes devem ser cuidadosamente monitorados durante o tratamento com Transtec[®].

Como Transtec[®] não foi estudado em pacientes menores de 18 anos de idade, não é recomendado o uso deste medicamento em pacientes menores que essa idade.

Atenção: pode causar dependência física ou psíquica.

Distúrbios de respiração associados ao sono

Os opioides podem causar distúrbios respiratórios associados ao sono, incluindo a apneia central do sono (ACS) e hipoxemia relacionada ao sono. O uso de opioides aumenta o risco de ACS de forma dose-dependente. Em pacientes que apresentam ACS, considere diminuir a dosagem total de

opioides.

Pacientes com febre/aquecimento externo

Febre e a presença de calor podem aumentar a permeabilidade da pele. Teoricamente em tais situações as concentrações séricas de buprenorfina podem aumentar durante o tratamento com Transtec®. Portanto, durante o tratamento com Transtec®, deve-se ter atenção à possibilidade aumentada de reações opioides em pacientes febris ou aqueles com temperatura da pele aumentada devido a outras causas.

Convulsões

Transtec® não foi avaliado sistematicamente em pacientes com distúrbios convulsivos, e esses pacientes foram excluídos dos estudos clínicos. No entanto, assim como outros analgésicos com atividade agonista do receptor mu-opioide, Transtec® pode reduzir o limiar convulsivo em pacientes com histórico de distúrbios convulsivos.

Dados de segurança pré-clínica

Estudos toxicológicos padrão não mostraram evidência de quaisquer riscos potenciais particulares para humanos. Em testes com doses repetidas de buprenorfina em ratos, o aumento no peso corporal foi reduzido.

Estudos sobre fertilidade e capacidade reprodutiva geral de ratos não mostraram efeitos deletérios. Estudos em ratos e coelhos revelaram sinais de fetotoxicidade e aumento de perda pós-implantação, embora só em doses tóxicas para a mãe.

Estudos em ratos mostraram crescimento intrauterino diminuído, atrasos no desenvolvimento de certas funções neurológicas e alta mortalidade peri/pós-natal nos neonatos após tratamento das genitoras durante a gestação ou lactação. Há evidência de que parto complicado e lactação reduzida contribuíram para estes efeitos. Não houve evidência de embriotoxicidade incluindo teratogenicidade em ratos e coelhos.

Exames 'in vitro' e 'in vivo' sobre o potencial mutagênico da buprenorfina não indicaram quaisquer efeitos clinicamente relevantes.

Em estudos de longo prazo em ratos e camundongos não houve evidência de qualquer potencial carcinogênico relevante para humanos.

Dados toxicológicos disponíveis não indicaram um potencial sensibilizante dos aditivos dos adesivos transdérmicos.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Não há dados adequados do uso de Transtec® em mulheres grávidas. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (vide item "**5. Advertências e Precauções - Dados de Segurança Pré-Clínica**"). O risco potencial para humanos é desconhecido.

No final da gravidez altas doses de buprenorfina podem induzir depressão respiratória no neonato mesmo após um curto período de administração. A administração de longo prazo de buprenorfina durante os últimos três meses de gravidez pode causar uma síndrome de abstinência no neonato. Portanto, Transtec® é contraindicado durante a gravidez.

A buprenorfina é excretada no leite humano. Em ratos, notou-se que buprenorfina inibiu a lactação. Transtec® não deve ser usado durante a lactação.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas

Transtec® tem influência importante sobre a habilidade para dirigir e operar máquinas.

Mesmo quando usado de acordo com as instruções, Transtec® pode afetar as reações do paciente em tal extensão que a direção segura e a habilidade para operar máquinas podem ser prejudicadas. Isto se aplica particularmente no início do tratamento, em qualquer alteração de dosagem e quando Transtec® é usado em conjunção com outras substâncias que agem centralmente, incluindo álcool, tranquilizantes, sedativos e hipnóticos.

Pacientes que são afetados (por exemplo, sentindo tontura ou sonolência ou que apresentam visão borrada ou dupla) não devem dirigir ou usar máquinas enquanto estiverem usando Transtec® e por pelo menos 24 horas após o adesivo transdérmico ter sido removido.

Pacientes estabilizados em uma dosagem específica não serão necessariamente restringidos se os sintomas mencionados acima não estiverem presentes.

Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas no início do tratamento, em qualquer mudança de dosagem ou quando usado em conjunto com outras substâncias de ação central, incluindo álcool, tranquilizantes, sedativos e hipnóticos, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Na administração de inibidores da MAO nos últimos 14 dias antes da administração do opioide petidina, foram observadas interações com risco de vida afetando o sistema nervoso central e as funções respiratória e cardiovascular. As mesmas interações entre inibidores da MAO e Transtec[®] não podem ser descartadas (vide item “4. Contraindicações”).

Quando Transtec[®] é aplicado junto com outros opioides, anestésicos, hipnóticos, sedativos, antidepressivos, neurolépticos e, em geral, medicamentos que deprimem a respiração e o sistema nervoso central (SNC), os efeitos do SNC podem ser intensificados. O uso concomitante de opioides com gabapentinoides (gabapentina e pregabalina) pode resultar em depressão respiratória, hipotensão, sedação profunda, coma e morte. Isto também se aplica ao álcool. Portanto, quando uma terapia combinada de Transtec[®] com um depressor respiratório ou do SNC é contemplada, a redução da dose de um ou de ambos os agentes deve ser considerada, e a duração do uso concomitante deve ser limitada.

Quando administrado junto com inibidores ou indutores do CYP 3A4, a eficácia de Transtec[®] pode ser intensificada (inibidores) ou enfraquecida (indutores).

Anticolinérgicos

A administração concomitante de opioides com anticolinérgicos ou medicamentos com atividade anticolinérgica pode resultar em aumento dos efeitos adversos anticolinérgicos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar este produto em temperatura ambiente (15-30°C).

Transtec[®] tem validade de 36 meses a partir da data de fabricação e a data de validade está impressa no cartucho.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Os adesivos transdérmicos de Transtec[®] são retangulares, com cantos arredondados e têm coloração bege.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Método de aplicação

Transtec[®] deve ser aplicado na pele não irritada, limpa e em uma superfície plana, sem pelos, mas não em quaisquer partes da pele com grandes cicatrizes. Os locais de preferência na parte superior do corpo são: parte superior das costas ou abaixo do osso da clavícula sobre o peito. Os pelos devem ser cortados com tesouras (não raspados). Se o local da aplicação requerer limpeza, isto deve ser feito com água. Sabão ou quaisquer outros agentes de limpeza não devem ser usados. As preparações para pele que possam afetar a adesão do adesivo transdérmico à área selecionada para aplicação de Transtec[®] devem ser evitadas.

A pele deve estar completamente seca antes da aplicação. Transtec[®] deve ser aplicado imediatamente após a remoção do sachê. Após remover a camada de liberação, o adesivo transdérmico deve ser pressionado firmemente com a palma da mão por aproximadamente 30 segundos. O adesivo transdérmico não será afetado pelo banho de banheira ou chuveiro ou pela natação. Entretanto, não deve ser exposto a calor excessivo como sauna e radiação infravermelha.

Transtec[®] deve ser usado continuamente por até 4 dias. Após a remoção do adesivo transdérmico anterior, um novo adesivo transdérmico de Transtec[®] deve ser aplicado em um local diferente da pele. Pelo menos uma semana de intervalo deve ser respeitada para a aplicação de um novo adesivo transdérmico na mesma área da pele.

Este medicamento não deve ser cortado.

Posologia

Pacientes acima de 18 anos de idade

Objetivos do tratamento e descontinuação

Antes de iniciar o tratamento com Transtec[®], uma estratégia de tratamento, incluindo duração e objetivos, e um plano para o término, devem ser acordados com o paciente, de acordo com as diretrizes de controle da dor. Durante o tratamento, deve haver contato frequente entre o médico e

o paciente para avaliar a necessidade de continuação, considerar a descontinuação ou ajustar as dosagens, se necessário. Quando um paciente não precisar mais da terapia com Transtec[®], pode ser aconselhável reduzir a dose gradualmente para evitar sintomas de abstinência. Na ausência de controle adequado da dor, a possibilidade de hiperalgesia, tolerância e progressão da doença subjacente deve ser considerada (vide Seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

A dosagem mais baixa possível que fornece alívio adequado da dor deve ser utilizada. Estão disponíveis três concentrações do adesivo transdérmico para fornecer tais tratamentos adaptáveis: Transtec[®] 35 microgramas/h, Transtec[®] 52,5 microgramas/h e Transtec[®] 70 microgramas/h.

Seleção da dose inicial: pacientes que não receberam previamente nenhum analgésico devem começar com a concentração mais baixa do adesivo transdérmico (Transtec[®] 35 microgramas/h). Pacientes que receberam previamente um analgésico do grau I da OMS (não-opioide) ou um analgésico do grau II da OMS (opioide fraco) também devem começar com Transtec[®] 35 microgramas/h. De acordo com as recomendações da OMS, a administração de um analgésico não opioide pode ser continuada, dependendo da condição médica geral do paciente.

Quando trocar de um analgésico do grau III da OMS (opioide forte) para Transtec[®] e escolher a concentração inicial do adesivo transdérmico, a natureza da medicação prévia, administração e a dose média diária devem ser consideradas para evitar a recorrência da dor. Em geral, é aconselhável titular a dose individualmente, começando com a concentração mais baixa do adesivo transdérmico (Transtec[®] 35 microgramas/h). A experiência clínica mostrou que pacientes que foram previamente tratados com doses diárias mais altas de um opioide forte (na dimensão de aproximadamente 120 mg de morfina oral) podem iniciar a terapia com a próxima concentração mais alta do adesivo transdérmico (vide item “**3. Características farmacológicas**”).

Para permitir a adaptação individual à dose em um período de tempo adequado, devem ser disponibilizados analgésicos de liberação imediata suplementares suficientes para o controle da dor durante a titulação da dose.

A concentração necessária de Transtec[®] deve ser adaptada aos requerimentos do paciente individual e verificada em intervalos regulares.

Após aplicação do primeiro adesivo transdérmico de Transtec[®] as concentrações séricas de buprenorfina aumentam lentamente em ambos os pacientes que foram tratados previamente com analgésicos e naqueles que não foram. Portanto, inicialmente, é improvável que tenha um rápido início de efeito. Consequentemente, uma primeira avaliação do efeito analgésico deve ser feita somente após 24 horas.

A medicação analgésica prévia (com a exceção de opioides transdérmicos) deve ser administrada na mesma dose durante as primeiras 12 horas após a troca para Transtec® e medicação de resgate apropriada deve ser administrada sob demanda nas 12 horas seguintes.

Titulação de dose e terapia de manutenção

Transtec® deve ser substituído após 96 horas (4 dias) no máximo. Para conveniência de uso, o adesivo transdérmico pode ser trocado 2 (duas) vezes por semana em intervalos regulares, por exemplo, sempre às Segundas-Feiras pela manhã e Quintas-Feiras à noite. A dose deve ser titulada individualmente até que a eficácia analgésica seja atingida. Se a analgesia for insuficiente ao final do período de aplicação inicial, a dose pode ser aumentada tanto pela aplicação de mais de um adesivo transdérmico da mesma concentração como pela troca para a próxima concentração do adesivo transdérmico. Não devem ser aplicados mais do que dois adesivos transdérmicos ao mesmo tempo, independentemente da concentração.

Antes da aplicação da próxima concentração de Transtec® a quantidade total de opioides administrada em adição ao adesivo transdérmico prévio deve ser levada em consideração, isto é, a quantidade total de opioides requerida e a dose deve ser ajustada de acordo.

A administração suplementar de analgésicos fortes de ação rápida para o tratamento da dor aguda pode ser necessária, não apenas durante a titulação da dose, como também durante a manutenção da terapia. Se doses adicionais de analgésicos são necessárias regularmente, pode-se considerar uma troca para a próxima concentração mais alta do adesivo de buprenorfina.

Populações especiais

Pacientes abaixo de 18 anos de idade

Como Transtec® não foi estudado em pacientes abaixo de 18 anos de idade, o uso do medicamento em pacientes abaixo desta idade não é recomendado.

Pacientes idosos

Não é necessário ajuste de dose de Transtec® para pacientes idosos.

Pacientes com insuficiência renal

Como a farmacocinética da buprenorfina não é alterada durante o curso da falência renal, seu uso em pacientes com insuficiência renal, incluindo pacientes em diálise, é possível.

Pacientes com insuficiência hepática

A buprenorfina é metabolizada no fígado. A intensidade e duração desta ação podem ser afetadas em pacientes com função hepática prejudicada. Portanto, pacientes com insuficiência hepática devem ser cuidadosamente monitorados durante o tratamento com Transtec[®].

Duração da administração

Transtec[®] não deve, sob nenhuma circunstância, ser usado por mais tempo que o absolutamente necessário. Se for necessário um tratamento da dor a longo prazo com Transtec[®], em vista da natureza e gravidade da doença, deve-se realizar um monitoramento cuidadoso e regular (se necessário com interrupções no tratamento) para estabelecer se e em qual extensão adicional o tratamento é necessário.

Descontinuação de Transtec[®]

Após a remoção de Transtec[®] as concentrações séricas de buprenorfina diminuem gradualmente e então o efeito analgésico é mantido por certo período de tempo. Isto deve ser considerado quando a terapia com Transtec[®] é seguida por outros opioides. Como uma regra geral, um opioide subsequente não deve ser administrado dentro de 24 horas após a remoção de Transtec[®]. Até o momento há pouca informação disponível sobre a dose inicial de outros opioides administrados após a descontinuação de Transtec[®].

Transtec[®] não deve ser usado por mais tempo do que o necessário.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas foram relatadas após a administração de Transtec[®] em estudos clínicos e em vigilância pós-comercialização.

As frequências são dadas conforme segue:

Reação muito comum ($\geq 1/10$)

Reação comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Reação incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Reação rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Reação muito rara ($\leq 1/10.000$)

Desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

a) As reações adversas sistêmicas mais comumente relatadas foram náusea e vômito.

As reações adversas locais mais comumente relatadas foram eritema e prurido.

b)

Transtornos do sistema imunológico

Muito rara: reações alérgicas graves*

Transtornos do metabolismo e nutrição

Rara: perda de apetite

Transtornos psiquiátricos

Incomum: confusão, transtorno do sono, inquietação

Rara: efeitos psicomiméticos (p. ex. alucinações, ansiedade, pesadelos, libido diminuída)

Muito rara: dependência, alterações de humor

Transtornos do sistema nervoso

Comum: tontura, dor de cabeça

Incomum: sedação, sonolência

Rara: concentração prejudicada, transtorno de fala, dormência, desequilíbrio, parestesia (p. ex. sensação de formigamento ou queimação)

Muito rara: fasciculação muscular, parageusia

Desconhecida: convulsões

Transtornos da visão

Rara: distúrbios visuais, visão borrada, edema de pálpebras

Muito rara: miose

Transtornos do ouvido e labirinto

Muito rara: dor de ouvido

Transtornos cardiovasculares

Incomum: transtornos circulatórios (tais como hipotensão ou raramente, até colapso circulatório)

Rara: fogachos

Transtornos respiratórios, torácicos e do mediastino

Comum:	dispneia
Rara:	depressão respiratória
Muito rara:	hiperventilação, soluços

Transtornos gastrointestinais

Muito comum:	náusea
Comum:	vômito, constipação
Incomum:	boca seca
Rara:	pirose
Muito rara:	ânsia de vômito

Transtornos da pele e tecido subcutâneo

Muito comum:	eritema, prurido
Comum:	exantema, diaforese
Incomum:	<i>rash</i>
Rara:	urticária
Muito rara:	pústulas, vesículas
Desconhecida:	dermatite de contato, hipopigmentação no local da aplicação

Transtornos renais e urinários

Incomum:	retenção urinária, transtornos de micção
----------	--

Transtornos do sistema reprodutor e mamas

Rara:	ereção diminuída
-------	------------------

Transtornos gerais e condições do local de administração

Comum:	edema, cansaço
Incomum:	fadiga
Rara:	sintomas de abstinência*, reações no local de administração
Muito rara:	dor torácica

*ver seção c)

c) Em alguns casos, reações alérgicas tardias ocorreram com sinais marcantes de inflamação. Em tais casos o tratamento com Transtec® deve ser interrompido.

Após descontinuação de Transtec®, os sintomas de abstinência são improváveis. Isto é devido à dissociação muito lenta da buprenorfina dos receptores de opiáceos e à diminuição gradual das concentrações séricas de buprenorfina (usualmente durante um período de 30 horas após a remoção do último adesivo transdérmico). Entretanto, após o uso de longo prazo de Transtec®, sintomas de abstinência, similares àqueles que ocorrem durante a retirada de opiáceos, não podem ser completamente descartados. Estes sintomas incluem: agitação, ansiedade, nervosismo, insônia, hipercinesia, tremores e transtornos gastrointestinais.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A buprenorfina tem uma ampla margem de segurança. Devido à liberação controlada de pequenas quantidades de buprenorfina na circulação sanguínea, é improvável que ocorram concentrações altas ou tóxicas de buprenorfina no sangue. A concentração sérica máxima da buprenorfina após a aplicação de Transtec® 70 microgramas/h adesivo transdérmico é cerca de seis vezes menor que após a administração intravenosa da dose terapêutica de 0,3 mg de buprenorfina.

Sintomas

Em princípio, em uma superdose com buprenorfina, são esperados sintomas similares àqueles de outros analgésicos de ação central (opioides). Estes são: depressão respiratória, sedação, sonolência, náusea, vômito, colapso cardiovascular e miose evidente. Coma, falência respiratória e morte podem ocorrer no caso de uma overdose de opioides.

Tratamento

Aplicam-se medidas gerais de emergência. Manter as vias aéreas abertas (aspiração!), manter a respiração e circulação dependendo dos sintomas. A naloxona tem um impacto limitado no efeito depressor da respiração da buprenorfina. São necessárias altas doses, administradas em bolus

repetidos ou infusão (por exemplo, iniciar com uma administração em bolus de 1-2 mg intravenosamente. Após atingir o efeito antagonista, a administração por infusão é recomendada para manter os níveis plasmáticos de naloxona constantes). Portanto, ventilação adequada deve ser estabelecida.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

REGISTRO: 1.8610.0012

Produzido por:

LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, Andernach, Alemanha.

Importado e Registrado por:

Grünenthal do Brasil Farmacêutica Ltda.

Avenida Guido Caloi, 1935 - Bl B e Bl C – 1º andar- São Paulo – SP

CNPJ 10.555.143/0001-13

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

SAC: 0800 205 2050

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 27/08/2026.



V12 – R0826/CCDS v17.0

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/08/2019	2052619/19-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/12/2018	1179360/18-1	RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	27/05/2019	- Apresentações - Advertências e Precauções - Cuidados de Armazenamento do Medicamento - Reações Adversas	VP/VPS	20 MG ADES TRANSD CT ENV AL/PLAS X 4 30 MG ADES TRANSD CT ENV AL/PLAS X 4 40 MG ADES TRANSD CT ENV AL/PLAS X 4
24/10/2019	2580727/19-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/10/2019	2580727/19-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/10/2019	- Advertências e Precauções - Reações Adversas	VP/VPS	20 MG ADES TRANSD CT ENV AL/PLAS X 4 30 MG ADES TRANSD CT ENV AL/PLAS X 4 40 MG ADES TRANSD CT ENV AL/PLAS X 4
21/07/2020	2372966/20-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/04/2019	0352249/19-1	Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	02/07/2020	- Advertências e Precauções - Posologia e modo de usar	VPS	20 MG ADES TRANSD CT ENV AL/PLAS X 4 30 MG ADES TRANSD CT ENV AL/PLAS X 4 40 MG ADES TRANSD CT ENV AL/PLAS X 4
			21/07/2020	2372966/20-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/07/2020	- Cuidados de Armazenamento do Medicamento	VP/VPS	
08/02/2021	0517640/21-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/02/2021	0517640/21-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/02/2021	- Apresentações	VP/VPS	20 MG ADES TRANSD CT ENV AL/PLAS X 4 30 MG ADES TRANSD CT ENV AL/PLAS X 4 40 MG ADES TRANSD CT ENV AL/PLAS X 4
							- Reações adversas	VP/VPS	
16/07/2021	2767645/21-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/07/2021	2767645/21-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/07/2021	- Reações adversas	VP/VPS	20 MG ADES TRANSD CT ENV AL/PLAS X 4 30 MG ADES TRANSD CT ENV AL/PLAS X 4 40 MG ADES TRANSD CT ENV AL/PLAS X 4
10/12/2024	1685710/24-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/12/2024	1685710/24-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/12/2024	- Contraindicações - Advertências e precauções - Interações medicamentosas - Posologia e modo de usar - Reações adversas - Superdose - Dizeres legais	VP/VPS	20 MG ADES TRANSD CT ENV AL/PLAS X 4 30 MG ADES TRANSD CT ENV AL/PLAS X 4 40 MG ADES TRANSD CT ENV AL/PLAS X 4

04/12/2025	1564151/25-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/12/2025	1564151/25-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/12/2025	- Contraindicações - Dizeres legais	VP/VPS	20 MG ADES TRANSD CT ENV AL/PLAS X 4 30 MG ADES TRANSD CT ENV AL/PLAS X 4 40 MG ADES TRANSD CT ENV AL/PLAS X 4
	Gerado no momento do peticionamento	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		Gerado no momento do peticionamento	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		- Advertências e precauções - Reações adversas	VP/VPS	20 MG ADES TRANSD CT ENV AL/PLAS X 4 30 MG ADES TRANSD CT ENV AL/PLAS X 4 40 MG ADES TRANSD CT ENV AL/PLAS X 4