

BuTrans Transdermal Patch - עדכון עלונים

מעבדות רפא בע"מ מבקשת להביא לידיעתכם כי עודכנו העלונים לצרכן ולרופא

מרכיב פעיל: Buprenorphine

חוזקים: BuTrans 20 mcg/h, BuTrans 15 mcg/h, BuTrans 10 mcg/h, BuTrans 5 mcg/h

התוויה:

Treatment of moderate to severe opioid responsive chronic pain conditions which are not adequately responding to non-opioid analgesics.

השינויים המשמעותיים בעלונים

הוספת תיבות אזהרה, על פי דרישת משרד הבריאות בעלונים של תכשירים אופיואידים:
הוספת תיבת אזהרה בנוגע לאינטראקציה עם מדכאי CNS, במזודיאזפינים ואלכוהול (חידוד הסיכון לסדציה עמוקה, דיכוי נשימתי, קומה ומוות), ובעלון לצרכן גם תיבת אזהרה בנוגע לסכנת התמכרות ומינון יתר.

הריון:

תסמונת גמילה ביילוד עלולה להתרחש אם האם משתמשת בתרופה בהריון (לא רק בשלושת החודשים האחרונים). בעלון לצרכן הוסף: אין להשתמש בבוטרגס בנשים העשויות להיכנס להריון ושאינן משתמשות באמצעי מניעה נאותים.

סעיף נהיגה:

אין לנהוג עד שהמטופל יידע איך התרופה משפיעה עליו (היות שמשפיעה על היכולת הקוגניטיבית וכושר הנהיגה). בעלון לרופא חודד שיש ליידע את המטופל על כך.

תופעות לוואי:

הוספו: Aggression, Urinary incontinence, Urinary hesitation, Drug withdrawal syndrome neonatal. בעלון לצרכן הוספו גם תגובה אנאפילקטית כדוגמא לתגובה אלרגית חמורה, האדמת העור, קוליק של המרה.

שינויים נוספים בעלון לצרכן

אזהרות:

יש לוודא שהמדבקה הישנה מוסרת לפני הדבקת מדבקה חדשה; אם נשימתך הופכת שטחית וחלשה, יש להסיר את המדבקה ולקבל עזרה רפואית.

תגובות בין תרופתיות:

דוגמאות לתופעות לוואי שעלולות להחמיר בשילוב עם תרופות המשפיעות על מערכת העצבים המרכזית: ישנוניות, בחילות, עילפון, נשימה איטית יותר וחלשה יותר.

מצ"ב קישור לעלונים המעודכנים בהם מסומנים השינויים המשמעותיים. יש לציין שהיו שינויים נוספים שאינם מהווים חמרה.

למידע המלא יש לעיין בעלונים בשלמותם.

העלונים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות (www.health.gov.il), וניתן גם לקבלם מודפסים ע"י פניה לחברת מעבדות רפא בע"מ בטל" 02-5893939 או בכתובת דוא"ל RA@rafa.co.il.

בכבוד רב,

מגר' מיכל וויקוביץ
רוקחת ממונה

BuTrans 5, 10, 15, 20

Transdermal patch

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

BuTrans 5 transdermal patch

BuTrans 10 transdermal patch

BuTrans 15 transdermal patch

BuTrans 20 transdermal patch

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each *BuTrans 5* transdermal patch contains 5 mg buprenorphine.

Area containing active substance: 6.25 cm².

Nominal release rate: 5 micrograms of buprenorphine per hour (over a period of 7 days).

Each *BuTrans 10* transdermal patch contains 10 mg buprenorphine.

Area containing active substance: 12.5 cm².

Nominal release rate: 10 micrograms of buprenorphine per hour (over a period of 7 days).

Each *BuTrans 15* transdermal patch contains 15 mg buprenorphine.

Area containing active substance: 18.75 cm².

Nominal release rate: 15 micrograms of buprenorphine per hour (over a period of 7 days).

Each *BuTrans 20* transdermal patch contains 20 mg buprenorphine.

Area containing active substance: 25 cm².

Nominal release rate: 20 micrograms of buprenorphine per hour (over a period of 7 days).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Transdermal patch.

Beige coloured patch with rounded corners.

Square patch marked: *BuTrans 5* µg/h,

Rectangular patch marked: *BuTrans 10* µg/h.

Rectangular patch marked: *BuTrans 15* µg/h.

Square patch marked: *BuTrans 20* µg/h.

4. CLINICAL PARTICULARS

WARNING: RISKS FROM CONCOMITANT USE WITH BENZODIAZEPINES OR OTHER CNS DEPRESSANTS

- Concomitant use of opioids with benzodiazepines or other central nervous system (CNS) depressants, including alcohol, may result in profound sedation, respiratory depression, coma, and death [see section 4.4 & 4.5].
- Reserve concomitant prescribing of these drugs for use in patients for whom alternative treatment options are inadequate.
- Limit dosages and durations to the minimum required.
- Follow patients for signs and symptoms of respiratory depression and sedation.

4.1. Therapeutic Indications

Treatment of moderate to severe opioid responsive chronic pain conditions which are not adequately responding to non-opioid analgesics.

4.2. Posology and Method of Administration

Posology

BuTrans should be administered every 7th day.

BuTrans is not suitable for the treatment of acute pain.

Patients aged 18 years and over:

The lowest **BuTrans** dose (**BuTrans 5** µg/h transdermal patch) should be used as the initial dose.

Consideration should be given to the previous opioid history of the patient (see section 4.5) as well as to the current general condition and medical status of the patient.

Titration:

During initiation of treatment with **BuTrans**, short-acting supplemental analgesics may be required (see section 4.5) as needed until analgesic efficacy with **BuTrans** is attained.

The dose of **BuTrans** may be titrated upwards as indicated after 3 days, when the maximum effect of a given dose is established. Subsequent dosage increases may then be titrated based on the need for supplemental pain relief and the patient's analgesic response to the patch.

To increase the dose, a larger patch should replace the patch that is currently being worn, or a combination of patches should be applied in different places to achieve the desired dose. It is recommended that no more than two patches are applied at the same time, up to (and including) a maximum total dose of 40 microgram/hour **BuTrans**. A new patch should not be applied to the same skin site for the subsequent 3-4 weeks (see section 5.2). Patients should be carefully and regularly monitored to assess the optimum dose and duration of treatment.

Conversion from opioids:

BuTrans can be used as an alternative to treatment with other opioids. Such patients should be started on the lowest available dose (**BuTrans 5** µg/h transdermal patch) and continue taking short-acting supplemental analgesics (see section 4.5) during titration, as required.

Paediatric population:

The safety and efficacy of **BuTrans** in children below 18 years of age has not been established. No data are available.

Elderly:

No dosage adjustment of **BuTrans** is required in elderly patients.

Renal impairment:

No special dose adjustment of **BuTrans** is necessary in patients with renal impairment.

Hepatic impairment:

Buprenorphine is metabolised in the liver. The intensity and duration of its action may be affected in patients with impaired liver function. Therefore patients with hepatic insufficiency should be carefully monitored during treatment with **BuTrans**.

Patients with severe hepatic impairment may accumulate buprenorphine during **BuTrans** treatment. Consideration of alternate therapy should be considered, and **BuTrans** should be used with caution, if at all, in such patients.

Method of administration

Route of administration

Transdermal patch to be worn for 7 days. The patch must not be divided or cut into pieces.

Patch application:

BuTrans should be applied to non-irritated, intact skin of the upper outer arm, upper chest, upper back or the side of the chest, but not to any parts of the skin with large scars. **BuTrans** should be applied to a relatively hairless or nearly hairless skin site. If none are available, the hair at the site should be cut with scissors, not shaven.

If the application site must be cleaned, it should be done with clean water only. Soaps, alcohol, oils, lotions or abrasive devices must not be used. The skin must be dry before the patch is applied. **BuTrans** should be applied immediately after removal from the sealed sachet. Following removal of the protective layer, the transdermal patch should be pressed firmly in place with the palm of the hand for approximately 30 seconds, making sure the contact is complete, especially around the edges. If the edges of the patch begin to peel off, the edges may be taped down with suitable skin tape to ensure a 7 day period of wear.

The patch should be worn continuously for 7 days.

Bathing, showering, or swimming should not affect the patch. If a patch falls off, a new one should be applied and worn for 7 days.

Duration of administration:

BuTrans should under no circumstances be administered for longer than absolutely necessary. If long-term pain treatment with **BuTrans** is necessary in view of the nature and severity of the illness, then careful and regular monitoring should be carried out (if necessary with breaks in treatment) to establish whether and to what extent further treatment is necessary.

Discontinuation:

After removal of the patch, buprenorphine serum concentrations decrease gradually and thus the analgesic effect is maintained for a certain amount of time. This should be considered when therapy with **BuTrans** is to be followed by other opioids. As a general rule, a subsequent opioid should not be administered within 24 hours after removal of the patch. At present, only limited information is available on the starting dose of other opioids administered after discontinuation of the transdermal patch (see section 4.5).

Patients with fever or exposed to external heat:

While wearing the patch, patients should be advised to avoid exposing the application site to external heat sources, such as heating pads, electric blankets, heat lamps, sauna, hot tubs, and heated water beds, etc., as an increase in absorption of buprenorphine may occur. When treating febrile patients, one should be aware that fever may also increase absorption resulting in increased plasma concentrations of buprenorphine and thereby increased risk of opioid reactions.

4.3. Contraindications

BuTrans is contraindicated in:

- Patients with known hypersensitivity to the active substance buprenorphine or to any of the excipients (see section 6.1).

- Opioid dependent patients and for narcotic withdrawal treatment.
- Conditions in which the respiratory centre and function are severely impaired or may become so.
- Patients who are receiving MAO inhibitors or have taken them within the last two weeks (see section 4.5).
- Patients suffering from myasthenia gravis.
- Patients suffering from delirium tremens.

4.4. Special warnings and precautions for use

BuTrans should be used with particular caution in patients with acute alcohol intoxication, head injury, shock, a reduced level of consciousness of uncertain origin, intracranial lesions or increased intracranial pressure, or in patients with severe hepatic impairment (see section 4.2).

Buprenorphine may lower the seizure threshold in patients with a history of seizure disorder.

Significant respiratory depression has been associated with buprenorphine, particularly by the intravenous route. A number of overdose deaths have occurred when addicts have intravenously abused buprenorphine, usually with benzodiazepines concomitantly. Additional overdose deaths due to ethanol and benzodiazepines in combination with buprenorphine have been reported.

Since CYP3A4 inhibitors may increase concentrations of buprenorphine (see section 4.5), patients already treated with CYP3A4 inhibitors should have their dose of *BuTrans* carefully titrated since a reduced dosage might be sufficient in these patients.

BuTrans is not recommended for analgesia in the immediate post-operative period or in other situations characterised by a narrow therapeutic index or a rapidly varying analgesic requirement.

Controlled human and animal studies indicate that buprenorphine has a lower dependence liability than pure agonist analgesics. In humans limited euphorogenic effects have been observed with buprenorphine. This may result in some abuse of the product and caution should be exercised when prescribing to patients known to have, or suspected of having, a history of drug abuse or alcohol abuse or serious mental illness.

As with all opioids, chronic use of buprenorphine can result in the development of physical dependence. Withdrawal (abstinence syndrome), when it occurs, is generally mild, begins after 2 days and may last up to 2 weeks. Withdrawal symptoms include agitation, anxiety, nervousness, insomnia, hyperkinesia, tremor and gastrointestinal disorders.

BuTrans should not be used at higher doses than recommended.

4.5. Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

BuTrans must not be used concomitantly with MAOIs or in patients who have received MAOIs within the previous two weeks (see section 4.3).

Effect of other active substances on the pharmacokinetics of buprenorphine:

Buprenorphine is primarily metabolised by glucuronidation and to a lesser extent (about 30%) by CYP3A4. Concomitant treatment with CYP3A4 inhibitors may lead to elevated plasma concentrations with intensified efficacy of buprenorphine.

Studies with the CYP3A4 inhibitor ketoconazole did not produce clinically relevant increases in mean maximum (C_{max}) or total (AUC) buprenorphine exposure following **BuTrans** with ketoconazole as compared to **BuTrans** alone.

The interaction between buprenorphine and CYP3A4 enzyme inducers has not been studied. Co-administration of **BuTrans** and enzyme inducers (e.g. phenobarbital, carbamazepine, phenytoin and rifampicin) could lead to increased clearance which might result in reduced efficacy.

Reductions in hepatic blood flow induced by some general anaesthetics (e.g. halothane) and other medicinal products may result in a decreased rate of hepatic elimination of buprenorphine.

Pharmacodynamic interactions:

BuTrans should be used cautiously with:

Benzodiazepines: This combination can potentiate respiratory depression of central origin, with risk of death in case of overdose

Other central nervous system depressants: other opioid derivatives (analgesics and antitussives containing e.g. morphine, dextropropoxyphene, codeine, dextromethorphan or noscapine). Certain antidepressants, sedative H₁-receptor antagonists, alcohol, anxiolytics, neuroleptics, clonidine and related substances. These combinations increase the CNS depressant activity. **Benzodiazepines: This combination can potentiate respiratory depression of central origin (see section 4.4 BOX Warning).**

At typical analgesic doses buprenorphine is described to function as a pure mu receptor agonist. In **BuTrans** clinical studies subjects receiving full mu agonist opioids (up to 90 mg oral morphine or oral morphine equivalents per day) were transferred to **BuTrans**. There were no reports of abstinence syndrome or opioid withdrawal during conversion from entry opioid to **BuTrans** (see section 4.4).

4.6. Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited amounts of data from the use of **BuTrans** in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.

Towards the end of pregnancy high doses of buprenorphine may induce respiratory depression in the neonate even after a short period of administration. Prolonged use of buprenorphine during **the last three months of pregnancy** can result in neonatal opioid withdrawal syndrome.

Therefore **BuTrans** should not be used during pregnancy and in women of childbearing potential who are not using effective contraception.

Breastfeeding

Buprenorphine is excreted in human milk. Studies in rats have shown that buprenorphine may inhibit lactation. Available pharmacodynamic/ toxicological data in animals has shown excretion of buprenorphine in milk (see section 5.3). Therefore the use of **BuTrans** during lactation should be avoided.

Fertility

No human data on the effect of buprenorphine on fertility are available. In a fertility and early embryonic development study, no effects on reproductive parameters were observed in male or female rats (see section 5.3).

4.7. Effects on ability to drive and use machines

BuTrans has a major influence on the ability to drive and use machines. Even when used according to instructions, **BuTrans** may affect the patient's reactions to such an extent that road safety and the ability to operate machinery may be impaired. This applies particularly in the beginning of treatment and in conjunction with other centrally acting substances including alcohol, tranquillisers, sedatives and hypnotics. An individual recommendation should be given by the physician. A general restriction is not necessary in cases where a stable dose is used.

Patients who are affected, and experience side effects (e.g. dizziness, drowsiness, blurred vision) during treatment initiation or titration to a higher dose, should not drive or use machines, nor for at least 24 hours after the patch has been removed.

This medicine can impair cognitive function and can affect a patient's ability to drive safely.

When prescribing this medicine, patients should be told:

- The medicine is likely to affect your ability to drive.
- Do not drive until you know how the medicine affects you.

4.8. Undesirable effects

Serious adverse reactions that may be associated with **BuTrans** therapy in clinical use are similar to those observed with other opioid analgesics, including respiratory depression (especially when used with other CNS depressants) and hypotension (see section 4.4).

The following undesirable effects have occurred:

Very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$, $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$), very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data).

System organ class MedDRA	Very common ($\geq 1/10$)	Common ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Uncommon ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$)	Very rare ($< 1/10,000$)	Not known (cannot be estimated from the available data)
Immune system disorders			Hypersensitivity	Anaphylactic reaction		Anaphylactoid reaction
Metabolic and nutritional disorders		Anorexia		Dehydration		
Psychiatric disorders		Confusion Depression Insomnia Nervousness Anxiety	Affect liability Sleep disorder Restlessness Agitation Euphoric mood Hallucinations Libido decreased Nightmares Aggression	Psychotic disorder	Drug dependence Mood swings	Depersonalisation
Nervous system disorders	Headache Dizziness Somnolence	Tremor	Sedation Dysgeusia Dysarthria Hypoaesthesia Memory impairment Migraine Syncope Co-ordination abnormal Disturbance in	Balance disorder Speech disorder	Involuntary muscle contractions	Seizures

			attention Paraesthesia			
<u>Eye disorders</u>			Dry eye Blurred vision	Visual disturbance Eyelid oedema Miosis		
<u>Ear and labyrinth disorders</u>			Tinnitus Vertigo		Ear pain	
<u>Cardiac disorders</u>			Palpitations Tachycardia	Angina pectoris		
<u>Vascular disorders</u>			Hypotension Circulatory collapse Hypertension Flushing	Vasodilatation Orthostatic hypotension		
<u>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</u>		Dyspnoea	Cough Wheezing Hiccups	Respiratory depression Respiratory failure Asthma aggravated Hyperventilation Rhinitis		
<u>Gastrointestinal disorders</u>	Constipation Nausea Vomiting	Abdominal pain Diarrhoea Dyspepsia Dry mouth	Flatulence	Dysphagia Ileus		Diverticulitis
<u>Hepatobiliary disorders</u>						Biliary colic
<u>Skin and subcutaneous tissue disorders</u>	Pruritus Erythema	Rash Sweating Exanthema	Dry skin Urticaria Dermatitis contact	Face oedema	Pustules Vesicles	
<u>Musculoskeletal and connective tissue disorders</u>		Muscular weakness	Myalgia Muscle spasms			
<u>Renal and urinary disorders</u>			Urinary incontinence Urinary retention Urinary hesitation Micturition disorder			
<u>Reproductive system and breast disorders</u>				Erectile dysfunction Sexual dysfunction		
<u>General disorders and administration site conditions</u>	Application site reaction ¹	Tiredness Asthenic conditions Peripheral oedema	Fatigue Pyrexia Rigors Oedema Drug withdrawal syndrome Application site dermatitis* Chest pain	Influenza like illness		Drug withdrawal syndrome neonatal
<u>Investigations</u>			Alanine aminotransferase increased Weight decreased			
<u>Injury, poisoning and procedural</u>			Accidental injury			

<u>complications</u>			Fall			
----------------------	--	--	------	--	--	--

*In some cases delayed local allergic reactions occurred with marked signs of inflammation. In such cases treatment with *BuTrans* should be terminated.

¹ Includes application site erythema, application site oedema, application site pruritus, application site rash.

Buprenorphine has a low risk of physical dependence. After discontinuation of *BuTrans*, withdrawal symptoms are unlikely. This may be due to the very slow dissociation of buprenorphine from the opioid receptors and to the gradual decrease of buprenorphine plasma concentrations (usually over a period of 30 hours after removal of the last patch). However, after long-term use of *BuTrans*, withdrawal symptoms similar to those occurring during opioid withdrawal, cannot be entirely excluded. These symptoms include agitation, anxiety, nervousness, insomnia, hyperkinesia, tremor and gastrointestinal disorders.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product.

Any suspected adverse events should be reported to the Ministry of Health according to the National Regulation by using an online form

<http://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdversEffectMedic@moh.gov.il>

4.9. Overdose

Symptoms:

Symptoms similar to those of other centrally acting analgesics are to be expected. These include respiratory depression, sedation, drowsiness, nausea, vomiting, cardiovascular collapse and marked miosis.

Treatment:

Remove any patches from the patient's skin. Establish and maintain a patent airway, assist or control respiration as indicated and maintain adequate body temperature and fluid balance. Oxygen, intravenous fluids, vasopressors and other supportive measures should be employed as indicated.

A specific opioid antagonist such as naloxone may reverse the effects of buprenorphine, although naloxone may be less effective in reversing the effects of buprenorphine than other μ -opioid agonists. Treatment with continuous intravenous naloxone should begin with the usual doses but high doses may be required.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1. Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Analgesics, opioids; ATC code: N02 AE01

Buprenorphine is a partial agonist opioid, acting at the mu opioid receptor. It also has antagonistic activity at the kappa opioid receptor.

Efficacy has been demonstrated in seven pivotal phase III studies of up to 12 weeks duration in patients with non-malignant pain of various aetiologies. These included patients with moderate and severe osteoarthritis and back pain. *BuTrans* demonstrated clinically significant reductions in pain scores (approximately 3 points on the BS-11 scale) and significantly greater pain control compared with placebo.

A long term, open-label extension study (n=384) has also been performed in patients with non-malignant pain. With chronic dosing, 63% of patients were maintained in pain control for 6 months, 39% of patients for

12 months, 13% of patients for 18 months and 6% for 21 months. Approximately 17% were stabilised on the 5 mg dose, 35% on the 10 mg dose and 48% on the 20 mg dose.

5.2. Pharmacokinetic properties

There is evidence of enterohepatic recirculation.

Studies in non-pregnant and pregnant rats have shown that buprenorphine passes the blood-brain and placental barriers. Concentrations in the brain (which contained only unchanged buprenorphine) after parenteral administration were 2-3 times higher than after oral administration. After intramuscular or oral administration buprenorphine apparently accumulates in the foetal gastrointestinal lumen – presumably due to biliary excretion, as enterohepatic circulation has not fully developed.

Each patch provides a steady delivery of buprenorphine for up to seven days, and steady state is achieved during the second application period. After removal of **BuTrans**, buprenorphine concentrations decline, with mean elimination half lives ranging from 31 to 45 hours.

Absorption:

Following **BuTrans** application, buprenorphine diffuses from the patch through the skin. In clinical pharmacology studies, the median time for **BuTrans** 10 µg/h to deliver detectable buprenorphine concentrations (25 picograms/ml) was approximately 17 hours. Analysis of residual buprenorphine in patches after 7-day use shows approximately 15% of the original load delivered. A study of bioavailability, relative to intravenous administration, confirms that this amount is systemically absorbed. Buprenorphine concentrations remain relatively constant during the 7-day patch application.

Application site:

A study in healthy subjects demonstrated that the pharmacokinetic profile of buprenorphine delivered by **BuTrans** is similar when applied to upper outer arm, upper chest, upper back or the side of the chest (midaxillary line, 5th intercostal space). The absorption varies to some extent depending on the application site and the exposure is at the most approximately 26 % higher when applied to the upper back compared to the side of the chest.

In a study of healthy subjects receiving **BuTrans** repeatedly to the same site, an almost doubled exposure was seen with a 14 day rest period. For this reason, rotation of application sites is recommended, and a new patch should not be applied to the same skin site for 3-4 weeks.

In a study of healthy subjects, application of a heating pad directly on the transdermal patch caused a transient 26 - 55% increase in blood concentrations of buprenorphine. Concentrations returned to normal within 5 hours after the heat was removed. For this reason, applying direct heat sources such as hot water bottles, heat pads or electric blankets directly to the patch is not recommended. A heating pad applied to a **BuTrans** site immediately after patch removal did not alter absorption from the skin depot.

Distribution:

Buprenorphine is approximately 96% bound to plasma proteins.

Studies of intravenous buprenorphine have shown a large volume of distribution, implying extensive distribution of buprenorphine. In a study of intravenous buprenorphine in healthy subjects, the volume of distribution at steady state was 430 L, reflecting the large volume of distribution and lipophilicity of the active substance.

Following intravenous administration, buprenorphine and its metabolites are secreted into bile, and within several minutes, distributed into the cerebrospinal fluid. Buprenorphine concentrations in the cerebrospinal fluid appear to be approximately 15% to 25% of concurrent plasma concentrations.

Biotransformation and elimination:

Buprenorphine metabolism in the skin following **BuTrans** application is negligible. Following transdermal application, buprenorphine is eliminated via hepatic metabolism, with subsequent biliary excretion and renal excretion of soluble metabolites. Hepatic metabolism, through CYP3A4 and UGT1A1/1A3 enzymes, results in two primary metabolites, norbuprenorphine and buprenorphine 3-O-glucuronide, respectively. Norbuprenorphine is glucuronidated before elimination. Buprenorphine is also eliminated in the faeces. In a study in post-operative patients, the total elimination of buprenorphine was shown to be approximately 55L/h.

Norbuprenorphine is the only known active metabolite of buprenorphine.

Effect of buprenorphine on the pharmacokinetics of other active substances:

Based on *in vitro* studies in human microsomes and hepatocytes, buprenorphine does not have the potential to inhibit metabolism catalysed by the CYP450 enzymes CYP1A2, CYP2A6 and CYP3A4 at concentrations obtained with use of **BuTrans** 20 µg/h transdermal patch. The effect on metabolism catalysed by CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19 has not been studied.

5.3. Preclinical safety data

Reproductive and developmental toxicity

No effect on fertility or general reproductive performance was observed in rats treated with buprenorphine. In embryofoetal developmental toxicity studies conducted in rats and rabbits using buprenorphine, no embryofoetal toxicity effects were observed. In a rat pre- and post-natal developmental toxicity study with buprenorphine there was pup mortality, decreased pup body weight and concomitant maternal reduced food consumption and clinical signs.

Genotoxicity

A standard battery of genotoxicity tests indicated that buprenorphine is non-genotoxic.

Carcinogenicity

In long-term studies in rats and mice there was no evidence of any carcinogenic potential relevant for humans.

Systemic toxicity and dermal toxicity

In single- and repeat-dose toxicity studies in rats, rabbits, guinea pigs, dogs and minipigs, **BuTrans** caused minimal or no adverse systemic events, whereas skin irritation was observed in all species examined. Toxicological data available did not indicate a sensitising potential of the additives of the transdermal patches.

6. PHARMACEUTICALS PARTICULARS

6.1. List of excipients :

Levulinic acid, oleyl oleate, povidone K90, DuroTak 387-2054 (polyacrylate adhesive with cross linker), DuroTak 387-2051 (polyacrylate adhesive without cross linker), polyethylene terephthalate (web, 23µm, 100µm)

6.2. Incompatibilities

Not applicable.

6.3. Shelf life

The expiry date of the product is indicated on the packaging materials.

6.4. Special precautions for storage

Store below 25°C in the original sachet.

6.5. Nature and contents of container

BuTrans 5, BuTrans 10, BuTrans 20

Sealed protective sachets (pouches) composed of a composite material: paper, low density polyethylene film, aluminum and Surlyn. The Surlyn layer is in contact with product.

BuTrans 15

Sealed protective sachets (pouches), composed of two types of composite material:

Paper low density polyethylene film, aluminium and ethylene copolymer (Surlyn).

Paper polyethyleneterephthalate, polymer, aluminium and ethylene copolymer (Surlyn).

The Surlyn layer is in contact with product.

Pack Sizes: 2 transdermal patches.

6.6. Special precautions for disposal and other handling

The patch should not be used if the seal is broken.

Disposal after use:

When changing the patch, the used patch should be removed, the adhesive layer folded inwards on itself, and the patch disposed of safely and out of sight and reach of children.

7. REGISTRATION HOLDER:

Rafa Laboratories Ltd, POB 405, Jerusalem 9100301

Registration no: **Butrans 5:** 135 70 31151

Butrans 10: 135 71 31152

Butrans 15: 157 99 34931

Butrans 20: 135 72 31153

Manufactured by LTS Lohmann Therapie System, Germany.

The content of this leaflet was approved by the Ministry of Health in February 2017 and updated according to the guidelines of the Ministry of Health in January 2019.

עלון לצרכן לפי תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו-1986

התרופה משווקת על פי מרשם רופא בלבד

בוטרנס 5, בוטרנס 10, בוטרנס 15, בוטרנס 20

מדבקות עוריות מסוג מטריקס

החומר הפעיל:

כל מדבקה של בוטרנס 5 מכילה: בופרנורפין 5 מ"ג (Buprenorphine 5mg) ומשחררת 5 מק"ג לשעה.
כל מדבקה של בוטרנס 10 מכילה: בופרנורפין 10 מ"ג (Buprenorphine 10mg) ומשחררת 10 מק"ג לשעה.
כל מדבקה של בוטרנס 15 מכילה: בופרנורפין 15 מ"ג (Buprenorphine 15mg) ומשחררת 15 מק"ג לשעה.
כל מדבקה של בוטרנס 20 מכילה: בופרנורפין 20 מ"ג (Buprenorphine 20mg) ומשחררת 20 מק"ג לשעה.

לרשימת המרכיבים הנוספים ראה סעיף 6.

קרא בעיון את העלון עד סופו בטרם תשתמש בתרופה.

עלון זה מכיל מידע תמציתי על התרופה. שמור את העלון למקרה שתצטרך לעיין בו שוב. אם יש לך שאלות נוספות, פנה אל הרופא או אל הרוקח.

תרופה זו נרשמה לטיפול במצבך. אל תעביר אותה לאחרים. היא עלולה להזיק להם אפילו אם נראה לך כי מצבם הרפואי דומה.

התרופה מיועדת לשימוש במבוגרים.

תרופות ממשפחת האופיואידים עלולות לגרום להתמכרות, בעיקר בשימוש ממושך, והינן בעלות פוטנציאל

לשימוש לרעה ולמינון יתר. תגובה למינון יתר יכולה להתבטא בנשימה איטית ואף לגרום למוות.

וודא כי הנך מכיר את שם התרופה, המינון שהנך לוקח, תדירות המתן, משך הטיפול, תופעות הלוואי והסיכונים הפוטנציאליים.

מידע נוסף אודות הסיכון לתלות והתמכרות ניתן למצוא בקישור:

https://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/MTI/Drugs/risk/DocLib/opioids_he.pdf

נטילת תרופה זו עם תרופות ממשפחת הבנזודיאזפינים, תרופות אחרות המדכאות את מערכת העצבים המרכזית (כולל סמים) או אלכוהול עלולה לגרום לתחושת ישנוניות עמוקה, קשיי נשימה (דיכוי נשימתי), תרדמת ומוות.

1. למה מיועדת התרופה?

התרופה מיועדת לשיכוך כאבים כרוניים בינוניים עד חזקים המצריכים מתן אופיואידים. **קבוצה תרפויטית: משכך כאבים אופיואידים.**

2. לפני השימוש בתרופה

אין להשתמש בתרופה אם:

- אתה רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל, או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכיל התכשיר (לרשימת המרכיבים הנוספים, ראה סעיף 6).
- אתה סובל ממיאסטניה גריביס (חולשת שרירים).
- אתה סובל מליקוי חמור בתפקוד מערכת הנשימה או מפגיעה במרכז הנשימה במח.
- אתה נוטל תרופות מקבוצת מעכבי האנזים מונואמיין אוקסידז, או אם נטלת תרופה כזו במהלך השבועיים האחרונים.
- אתה סובל מתלות באופיואידים.
- אין להשתמש בבוטרנס כטיפול גמילה מאופיואידים אחרים או מסמים.
- אתה סובל או סבלת בעבר מתופעות גמילה (כגון אי שקט, חרדה, רעד, הזעה) בעקבות הפסקת צריכת אלכוהול (delirium tremens).

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:

- מדבקות בוטרנס מכילות בופרנורפין, מרכיב אופיואידים, והינן בעלות פוטנציאל לשימוש לרעה. אין לתת בוטרנס לאדם אחר. יש לנקוט אמצעי זהירות על מנת למנוע הגעת התרופה לידיים אחרות.
- כמו בכל משככי הכאבים החזקים, התכשיר עלול לגרום להתמכרות או תלות. ראה אזהרה במסגרת בתחילת העלון.
- התרופה אינה מיועדת לטיפול בכאב אקוטי.
- יש לוודא שהמדבקה הישנה מוסרת לפני הדבקות מדבקה חדשה.

- אם נשימתך הופכת שטחית וחלשה, יש להסיר את המדבקה ולקבל עזרה רפואית.
- אם זה עתה עברת ניתוח עליך לדווח על כך לרופא המטפל לפני תחילת השימוש בתרופה.
- זהירות מיוחדת נדרשת במצב של שוק או ירידה ברמת ההכרה מסיבה לא ברורה.
- במקרה של עליה בחום הגוף יש להתייעץ עם הרופא מאחר שכמויות גדולות יותר של החומר הפעיל עלולות להיספג.
- יש לבדוק מדי פעם (באמצעות ראייה או מישוש) את המקום בו מודבקת המדבקה, כדי לוודא שהיא מוצמדת כראוי, אינה רפויה ושלא נפלה. במידה שהמדבקה אינה מודבקת כראוי, יש להצמיד אותה לעור באמצעות פלסטר (מסביב). אין לנסות להוריד את המדבקה ולהדביק במקום אחר!
- **לפני הטיפול בבوترנס (ובמהלכו) ספר לרופא:**
- אם אתה סובל או סבלת בעבר מהתקפי עוויתות או מפרנסים.
- אם אתה סובל או סבלת בעבר מליקוי במערכת הנשימה (בעיות נשימה) או מליקוי חמור בתפקוד הכבד.
- אם אתה סובל או סבלת בעבר מבעיות נפשיות.
- אם אתה סובל מפגיעת ראש, חבלת ראש או לחץ תוך גולגולתי מוגבר (כתוצאה ממחלה מוחית לדוגמא), שתסמיניהם יכולים לכלול כאב ראש חמור או בחילות, זאת מכיוון שבوترנס עלול להחמיר את התסמינים הללו או למסך את חומרת חבלת הראש.
- אם אתה סובל מסחרחורת או התעלפויות.
- אם פיתחת אי פעם תלות או התמכרות לאלכוהול, סמים או תרופות. ראה גם סעיף 'אין להשתמש בתרופה'.

תגובות בין תרופתיות

אם אתה לוקח או אם לקחת לאחרונה תרופות אחרות, כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח. במיוחד יש ליידע את הרופא או הרוקח אם אתה לוקח את התרופות הבאות (יש לציין כי הרשימה שלהלן מציינת את החומרים הפעילים בתרופות. אם אינך בטוח האם אתה משתמש באחת מהתרופות הללו אנא התייעץ עם הרופא או הרוקח):

- אין להשתמש בבوترנס אם אתה נוטל תרופות מקבוצת מעכבי האנזים מונואמיין אוקסידז (כגון טרנילציפרומין, פנלזין, איזוקרבוקסיד, מוקלובמיד, לינזוליד), או אם נטלת תרופה כזו במהלך השבועיים האחרונים.
- תרופות העלולות להוריד את ההשפעה של בوترנס כגון: קרבמזפין, פנוברביטל, פניטואין (המשמשות בין היתר לטיפול באפילפסיה), ריפאמפיצין (לטיפול בשחפת).
- תרופות המשפיעות על מערכת העצבים המרכזית (שעלולות להגביר את הסיכון לתופעות הלוואי של בوترנס, לדוגמא ישנוניות, בחילות, עילפון, נשימה איטית יותר וחלשה יותר) כגון: תרופות מסוימות לשיכוך כאבים, נוגדי דיכאון מסוימים, נוגדי חרדה, תרופות פסיכיאטריות, תרופות להרגעה, לשינה; תרופות להרדמה כללית; תרופות לטיפול ביתר לחץ דם (כגון קלונדין), תרופות אופיואידיות אחרות לשיכוך כאב או לטיפול בשיעול (כגון: מורפין, דקסטרופופוקסיפן, דקסטרומתורפאן, נוסקפין או קודאין), אנטיהיסטמינים מסוימים. ראה אזהרה במסגרת בתחילת העלון.
- יש לנקוט זהירות אם אתה נוטל בנוסף לבوترנס גם תרופות ממשפחת הבנזודיאזפינים (המיועדות לטיפול בחרדה ולהשריית שינה). שימוש משולב של התרופות הללו עם בوترנס עלול לגרום לבעיות נשימה **חמורות-משמעותיות**, שעלולות להיות מסכנות חיים במקרים של מנת יתר. יש ליידע את הרופא אם אתה נוטל תרופות ממשפחה זו. ראה אזהרה במסגרת בתחילת העלון.

שימוש בתרופה וצריכת אלכוהול:

אין לשתות יינות או משקאות חריפים בתקופת הטיפול בתרופה זו. שימוש באלכוהול עלול להחמיר חלק מתופעות הלוואי של התרופה ועלול לגרום לך לחוש ברע. בנוסף, שימוש באלכוהול יחד עם בوترנס עלול להשפיע על זמן התגובה שלך.

הריון והנקה:

אין להשתמש בבوترנס אם את בהריון, חושבת שאת בהריון, מתכננת הריון או מניקה. כמו כן, אין להשתמש בבوترנס בנשים העשויות להיכנס להריון ושאינן משתמשות באמצעי מניעה נאותים.

נהיגה ושימוש במכונית:

- השימוש בתרופה זו עלול לפגום בערנות וביכולת התגובה (לדוגמא במקרים של התרחשויות בלתי צפויות או פתאומיות). תופעה זו עלולה להתרחש במיוחד: בתחילת הטיפול, בעליית המינון, בשילוב עם אלכוהול, בשילוב עם תרופות מסוימות המשמשות לטיפול בחרדה או לשינה.
 - אין לנהוג בעת השימוש בתרופה עד שתדע כיצד היא משפיעה עליך.
 - אם אתה חש בתופעות כגון סחרחורת, נמנום, טשטוש ראייה, אין לנהוג או להפעיל מכונית בזמן השימוש בבوترנס, ובמשך 24 שעות לאחר הסרת המדבקה.
 - בכל מקרה יש לנקוט זהירות בנהיגה ברכב, בהפעלת מכונית מסוכנות ובכל פעילות המחייבת ערנות (גם כ-24 שעות לאחר הסרת המדבקה).
- שוחח עם הרופא שלך, או עם רוקח, אם אתה לא בטוח האם בטוח בשבילך לנהוג בזמן השימוש בתרופה זו.

שימוש בילדים:

תרופה זו אינה מיועדת לילדים ומתבגרים מתחת לגיל 18.

3. כיצד תשתמש בתרופה?

יש להשתמש תמיד בהתאם להוראות הרופא. עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח בנוגע למינון ואופן הטיפול בתרופה.

למדבקות בוטרנס ארבעה חוזקים שונים: 5, 10, 15 ו-20. המינון ואופן הטיפול ייקבעו על ידי הרופא בלבד.

המינון המקובל בדרך כלל הוא:

מדבקה אחת מיועדת בדרך כלל לטיפול של שבעה ימים רצופים ויש להחליף למדבקה חדשה כל שבעה ימים, רצוי באותה השעה בכל פעם. מאחר שלאחר 3 ימים מושגת ההשפעה המירבית של המנה, הרופא עשוי במידת הצורך לשנות את המנה של המדבקה לאחר 3 עד 7 ימים, עד אשר יושג המינון הנכון לשיכוך הכאבים. **בכל מקרה, אין להשתמש ביותר משתי מדבקות בו זמנית, ועד למנה מירבית של 40 מיקרוגרם לשעה.**

אין לעבור על המנה המומלצת.

יש להשתמש בתרופה זו בזמנים קצובים כפי שנקבע על ידי הרופא המטפל.

במהלך הטיפול, הרופא עשוי להורות לך להשתמש במינון גבוה או נמוך יותר, או בשילוב של עד שתי מדבקות. אין לחתוך או לחלק את המדבקה.

אם הרופא שלך יעץ לך לקחת משככי כאבים אחרים בנוסף לבוטרנס, יש לעקוב בקפדנות אחר ההוראות של הרופא, אחרת אתה לא תפיק תועלת מהטיפול בבוטרנס באופן מלא.

אם אתה חש שהשפעת התרופה חלשה מידי או חזקה מידי, התייעץ עם הרופא.

שים לב:

תרופה זו מיועדת לשימוש חיצוני בלבד.

אופן השימוש:

אם אינך יכול להדביק את המדבקה בעצמך, בקש עזרה.

א. לפני הדבקת המדבקה

- בחירת מקום ההדבקה: יש לבחור במקום יבש, נקי, לא מגורה או אדום ולא פצוע, ללא צלקות גדולות וללא שיער (או עם מעט שיער), בפלג הגוף העליון (חזה או גב) או בחלק החיצוני של הזרועות (ראה איור 1).
- במידת הצורך ניתן לגזור את השיער במספריים (לא לגלח), במקום המיועד להדבקה. המנע מהדבקה באזור בו העור עשוי להתקפל.
- במידה וצריך לנקות את המקום המיועד להדבקה, יש להשתמש במים קרים או פושרים בלבד (לא חמים). אין להשתמש בסבון, אלכוהול, שמנים, תחליבים, קרמים, משחות או באמצעים המשפשפים את העור, במקום המיועד להדבקת המדבקה. חומרים אלו עלולים למנוע מהמדבקה להידבק כראוי.
- לאחר מקלחת או אמבטיה חמה או בימים חמים ולחים - חשוב לוודא שהעור יבש לחלוטין והתקרר לטמפרטורה רגילה, לפני הדבקת המדבקה.



איור 1

ב. הדבקת המדבקה

- יש לפתוח את השקית האטומה ולהוציא את המדבקה. יש להדביק את המדבקה מיד עם הוצאתה מהשקית. אין להשתמש במדבקה אם השקית האטומה לא היתה סגורה.
- יש להסיר בזהירות חלק אחד של נייר המגן מאלומיניום המכסה את הצד הדביק. יש לנסות לא לגעת בחלק הדביק של המדבקה.
- יש להצמיד את המדבקה לעור במקום הנבחר ולהסיר את החלק השני של נייר האלומיניום, מבלי לגעת בצד הדביק. יש ללחוץ על המדבקה במשך 30 שניות באמצעות כף היד על מנת לוודא שהמגע מושלם, במיוחד בשוליים (ראה איור 2).

- יש לכתוב את התאריך והשעה שהדבקת את המדבקה.



איור 2

ג. בזמן שהמדבקה מודבקת לעור

- על פי רוב יש להשאיר את המדבקה על העור למשך שבעה ימים רצופים. בתחילת הטיפול או כאשר עוצמת הכאב משתנה, הרופא עשוי לשנות את המינון כבר לאחר היום השלישי להדבקה, עד אשר יושג המינון הנכון לשיכוך הכאבים. יש לכתוב את זמן ההדבקה (תאריך/יום ושעה).
- אם המדבקה הודבקה כראוי, הסיכוי שהיא תיפול נמוך. במידה והמדבקה מתחילה להתקלף מהעור יש להצמיד אותה באמצעות פלסטר או סרטי דבק המתאימים לעור (מסביב). אין לנסות להוריד את המדבקה ולהדביק במקום אחר!
- יש לחכות לפחות שעה מרגע הדבקת המדבקה, לפני פעילות גופנית הגורמת להזעה או לפני הרטבת מקום ההדבקה.
- ניתן להתרחץ או לשחות בזמן שהמדבקה מוצמדת לעור.
- בזמן השימוש במדבקה יש להימנע מחשיפת מקום ההדבקה למקור חום חיצוני כגון כרית חימום, בקבוק חם, סדין חשמלי, מנורות (כגון מנורות חימום), סאונה, אמבטיות חמות, ג'קוזי וכדומה על מנת להימנע מספיגה מוגברת של החומר הפעיל מהמדבקה ו/או לפגום בכושר ההדבקה. במקרה של עליה בחום הגוף יש להתייעץ עם הרופא.
- במקרה שהמדבקה נופלת יש לשים אחרת במקומה. את המדבקה החדשה יש להדביק במקום אחר על העור. יש לרשום את זמן ההדבקה החדש (תאריך ושעה). יש ליידע את הרופא כי המדבקה נפלה. את המדבקה החדשה יש להחליף לאחר שבעה ימים, או על-פי מה שהורה לך הרופא.

ד. החלפת המדבקה

- הסר את המדבקה המשומשת, וקפל אותה לשניים כשהצד הדביק כלפי פנים.
- פתח שקית המכילה מדבקה חדשה והוצא ממנה את המדבקה. השתמש בשקית הריקה כדי להכניס לתוכה את המדבקה המשומשת. השלך את המדבקה המשומשת במקום נסתר ובטוח והרחק מהישג ידם של ילדים.
- גם מדבקות משומשות מכילות כמות מסוימת של חומר פעיל שעלול להזיק לילדים או לחיות. על כן יש לוודא שמדבקות משומשות יורחקו מהישג ידם וראייתם.
- יש להדביק את המדבקה החדשה במקום אחר בגוף, בכדי למנוע גירוי עורי או בעיות אחרות.** ניתן לחזור ולהדביק את המדבקה באותו מקום לאחר 3 עד 4 שבועות.
- מומלץ להחליף את המדבקה באותה שעה ביממה.

ה. משך הטיפול

- הרופא יחליט לאיזו תקופה תטופל במדבקות. אין להפסיק את הטיפול מבלי להיוועץ ברופא. ראה סעיף 'אם אתה מפסיק את השימוש בתרופה'.
- אין לשמור בבית מדבקות שנותרו לאחר תום הטיפול בבوترנס. אם נשארו מדבקות שאין בהן צורך, התייעץ עם הרוקח.

בדיקות ומעקב:

- מומלץ לקבוע פגישת מעקב עם הרופא לאחר שבוע או שבועיים מתחילת הטיפול בכדי לוודא שהמינון שנקבע הוא הטוב ביותר עבורך וכן לבדוק האם אתה סובל מתופעות לוואי כלשהן של התרופה.
- במטופלים עם מחלות כבד, יתכן והרופא יבצע מעקב צמוד יותר.
- במהלך טיפול ארוך טווח, עליך לעבור הערכות תקופתיות, על מנת להעריך את הצורך המתמשך בתרופה.

אם השתמשת בטעות במינון גבוה יותר: אם גילית שבטעות השתמשת ביותר מדבקות מהמלצת הרופא או אם בטעות המדבקה נדבקה לילד או לאדם שאינו המטופל, יש להסיר את המדבקות מיד, לפנות מיד לרופא או לחדר מיון של בית חולים, ולהביא את אריזת התרופה. תסמיני מינון יתר עלולים לכלול: ישנוניות רבה, בחילות והקאות. כמו כן עלולים להופיע קשיי נשימה ואובדן הכרה.

אם שכחת להדביק מדבקה או אם שכחת להחליף אותה:

אם שכחת להדביק את המדבקה בזמן הקצוב יש להדביק מדבקה מיד כשזכרת, ולכתוב את זמן ההחלפה החדש (תאריך ושעה). אם איחרת מאוד את מועד החלפת המדבקה, הכאב שלך עלול לחזור. במקרה זה, יש להתייעץ עם הרופא.

בשום אופן אין להצמיד מדבקה נוספת, מעבר למה שקבע הרופא, על מנת לפצות על ההדבקה שנשכחה.

יש להתמיד בטיפול כפי שהומלץ על ידי הרופא. גם אם חל שיפור במצב בריאותך אין להפסיק את הטיפול בתרופה ללא התייעצות עם הרופא.

אם אתה מפסיק את השימוש בתרופה: אם אתה מפסיק את השימוש בבوترנס בטרם עת, הכאב שלך עלול לחזור. אם אתה מעוניין להפסיק את השימוש בתרופה היוועץ ברופא. הוא יורה לך כיצד לנהוג והאם תוכל להשתמש בתרופות אחרות.

חלק מהאנשים עלולים לחוות תופעות לוואי בעת הפסקה של שימוש ממושך במשככי כאבים חזקים. הסיכון להופעת תופעות אלו לאחר הפסקת השימוש בבوترנס נמוך. עם זאת, במידה ואתה חש אי שקט, חרדה, עצבנות, רעד, תנועתיות מוגזמת (גם של השרירים), קשיי שינה, בעיות עיכול יש להתייעץ עם הרופא.

שיכוך הכאבים בהשפעת בوترנס ממשיך זמן מה לאחר הסרת המדבקה ולכן אין להתחיל להשתמש בתרופה אופיואידית אחרת במשך 24 שעות מהסרת המדבקה.

אין להשתמש או ליטול תרופות בחושך! בדוק התווית והמנה בכל פעם שאתה משתמש בתרופה. הרכב משקפיים אם אתה זקוק להם.

אם יש לך שאלות נוספות בנוגע לשימוש בתרופה, היוועץ ברופא או ברוקח.

4. תופעות לוואי

כמו בכל תרופה, השימוש בבوترנס עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. יתכן ולא תסבול מאף אחת מהן.

תופעות לוואי המחייבות התייחסות מיוחדת:

הסר את המדבקה ופנה מיד לקבלת טיפול רפואי בהופיע תופעות הלוואי הבאות:

- קשיי נשימה (עד כדי דיכוי נשימתית), לחץ דם נמוך.
- תגובה אלרגית (כולל תגובה אלרגית חמורה, כגון תגובה אנאפילקטית, שהינה נדירה). התסמינים כוללים: צפצופים פתאומיים בנשימה, קשיי נשימה, התנפחות העפעפיים, הפנים או השפתיים, פריחה וגרד (שיכולים להיות בכל הגוף).

הפסק הטיפול במידה ומופיעה תגובה אלרגית מקומית עם סימנים ברורים של התנפחות (נדיר).

תופעות לוואי נוספות:

תופעות לוואי שכיחות מאוד (מופיעות ביותר ממשתמש אחד מתוך עשרה):

- כאב ראש, סחרחורת, נמנום/ישנוניות
- עצירות, בחילות, הקאות
- גרד בעור, אודם; תופעות עוריות במקום ההדבקה: פריחה, אודם, גרד, דלקת או התנפחות

תופעות לוואי שכיחות (מופיעות ב 10-1 משתמשים מתוך 100):

- אובדן תאבון
- בלבול, דיכאון, חרדה, נדודי שינה, עצבנות, רעד
- קוצר נשימה
- כאב או אי נוחות בבטן, שלשול, הפרעות עיכול, יובש בפה
- הזעה, פריחה
- עייפות, חולשה לא רגילה, חולשת שרירים, נפיחות בגפיים (בצקת פריפריית)

תופעות לוואי שאינן שכיחות (מופיעות ב 10-1 משתמשים מתוך 1,000):

- שינויים במצב הרוח, חוסר מנוחה, אי שקט, תחושת שמחה קיצונית (אופוריה), הזיות, סיוטים; סדציה (טשטוש), הפרעות שינה, ירידה בחשק המיני, **תוקפנות**
- שינויים בטעם, ליקויים בדיבור, רגישות פחותה לכאב או מגע, איבוד תחושה או עקוצים
- אובדן זיכרון או ליקויים בזיכרון, מיגרנות, עילפון, בעיות בריכוז או בקואורדינציה
- יובש בעיניים, טשטוש ראייה
- צלולים או זמזום באוזניים, ורטיגו (תחושת סחרחורת או סחרור); הסמקה
- לחץ דם גבוה או נמוך, כאבים בחזה, דופק מהיר או בלתי סדיר
- שיעול, שיהוקים, צפצופים בנשימה
- גזים
- ירידה במשקל
- יובש בעור
- אורטיקריה, התכווצויות שרירים, כאבי שרירים
- ליקויים במתן שתן **כגון**: קושי להתחיל בפעולת ההשתנה, **דליפת שתן**, **אצירת שתן**, **חוסר יכולת לרוקן את השלפוחית באופן מלא**
- עייפות קיצונית, חום, צמרמורות, בצקות, עליה בפגיעות מתאונות (לדוגמא נפילות)
- תסמיני גמילה בהפסקת התרופה (כגון אי שקט, חרדה, הזעה, רעד)
- ליקויים בתפקודי כבד (נראים בבדיקות דם)

תופעות לוואי נדירות (מופיעות ב 1-10 משתמשים מתוך 10,000):

- תעוקת חזה
- ליקויים בתפקוד המיני כגון בעיות בזקפה; הפרעות נפשיות
- ליקויים בשיווי המשקל
- ליקויים בראייה, התנפחות העפעפיים או הפנים, ירידה בגודל האישונים
- קשיי נשימה, החמרת אסטמה, נשימת יתר
- הרחבת כלי דם, **האדמת העור**, תחושת עילפון במיוחד בקימה לעמידה
- קשיים בבליעה, חסימת מעיים
- נפיחות וגירוי בתוך האף (דלקת באף)
- מחלה דמוית שפעת
- התייבשות

תופעות לוואי נדירות מאוד (מופיעות בפחות ממשתמש אחד מתוך 10,000):

- תלות בתרופה
- עוויתות שרירים
- כאבי אוזניים
- שלפוחיות

תופעות לוואי שכיחות אינה ידועה (תופעות שכיחותן טרם נקבעה):

- עוויתות או פרכוסים
- דלקת בדופן המעי (שתסמיניה יכולים לכלול: חום, הקאות, כאב או אי נוחות בבטן)
- אי נוחות וכאבי בטן עוויתיים שיכולים לנבוע **מקוליק של המרה**
- תחושת ניתוק מעצמך, התמכרות
- תסמיני גמילה בתינוקות שנולדו לאימהות שהשתמשו בבוטרגס בהריון. **התסמינים יכולים לכלול: בכי צורם, עצבנות/אי שקט, רעד, קשיים בהאכלה, הזעה, חוסר עליה במשקל.**

אם הופיעה תופעת לוואי, אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה, או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא צוינה בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.

ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות לחיצה על הקישור "דיווח על תופעות לוואי עקב טיפול תרופתי" שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות (www.health.gov.il) המפנה לטופס המקוון לדיווח על תופעות לוואי, או ע"י כניסה לקישור:

<https://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdversEffectMedic@moh.gov.il>

5. איך לאחסן את התרופה?

- מנע הרעלה! תרופה זו במיוחד וכל תרופה אחרת, יש לשמור במקום סגור מחוץ להישג ידם וטווח ראייתם של ילדים ו/או תינוקות ועל ידי כך תמנע הרעלה.**
- אל תגרום להקאה ללא הוראה מפורשת מהרופא.
- אין להשתמש בתרופה אחרי תאריך התפוגה (exp. date) המופיע על גבי האריזה. תאריך התפוגה מתייחס ליום האחרון של אותו חודש.
 - תנאי אחסון: יש לאחסן מתחת ל-25°C. וודא שהמדבקות שמורות בשקית האלומיניום המקורית.
 - אין להשתמש בתכשיר במקרה שהמדבקה או אריזתה פגומים.

6. מידע נוסף

נוסף על החומר הפעיל, המדבקות מכילות גם:

Levulinic acid, oleyl oleate, povidone K90, polyacrylate adhesive (with and without cross linker), polyethylene terephthalates.

כיצד נראית התרופה ומה תוכן האריזה?

- בכל אריזה יש 2 מדבקות עוריות בצבע ב'ז. כל מדבקה ארוזה בשקית אלומיניום נפרדת.
- בוטרנס 5: מדבקות ריבועיות ששטחן 6.25 סמ"ר. בגב המדבקה מוטבע בדיו כחול 'BuTrans 5 µg/h'
- בוטרנס 10: מדבקות מלבניות ששטחן 12.5 סמ"ר. בגב המדבקה מוטבע בדיו כחול 'BuTrans 10 µg/h'
- בוטרנס 15: מדבקות מלבניות ששטחן 18.75 סמ"ר. בגב המדבקה מוטבע בדיו כחול 'BuTrans 15 µg/h'
- בוטרנס 20: מדבקות ריבועיות ששטחן 25 סמ"ר. בגב המדבקה מוטבע בדיו כחול 'BuTrans 20 µg/h'

בעל הרישום: מעבדות רפא בע"מ, ת.ד. 405, ירושלים 9100301
יצרן: לומן תרפי סיסטם (LTS), גרמניה.

מספר רישום התרופה בפנקס התרופות הממלכתי במשרד הבריאות:

בוטרנס 5: 1357031151
בוטרנס 10: 1357131152
בוטרנס 15: 1579934931
בוטרנס 20: 1357231153

עלון זה נבדק ואושר ע"י משרד הבריאות במרס 2017 ועודכן בהתאם להוראות משרד הבריאות בינואר 2019.

לשם הפשטות והקלת הקריאה עלון זה נוסח בלשון זכר, אך התרופה מיועדת לשני המינים.