CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Buprenorphin Novosis, 35 mikrogramów/godzinę, system transdermalny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy system transdermalny zawiera 20 mg buprenorfiny.
Powierzchnia zawierająca substancję czynną: 25 cm^2.
Nominalna szybkość uwalniania: 35 mikrogramów buprenorfiny na godzinę.

Substancja pomocnicza: olej sojowy 16 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System transdermalny.

Plastry koloru cielistego, w kształcie prostokąta o zaokrąglonych brzegach i uniesionych rogach, z nadrukiem "Buprenorfin 35 µg/godzinę".

Każdy system transdermalny pakowany jest w pojedynczą zgrzewaną saszetkę.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Ból o średnim i dużym nasileniu w przebiegu chorób nowotworowych i ból o dużym nasileniu w przebiegu innych chorób, nie ustępujący po podaniu nieopioidowych środków przeciwbólowych.

Produkt Buprenorphin Novosis nie jest odpowiedni do leczenia ostrego bólu.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie u pacjentów w wieku powyżej 18 lat
Należy stosować najmniejszą możliwą dawkę, zapewniającą skuteczne działanie przeciwbólowe. W celu zapewnienia dostosowania leczenia dostępne są trzy moce systemu transdermalnego: Buprenorphin Novosis, 35 mikrogramów/godzinę, Buprenorphin Novosis, 52,5 mikrogramów/godzinę oraz Buprenorphin Novosis, 70 mikrogramów/godzinę.

<u>Dostosowanie dawki początkowej:</u>
U pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali opioidów, leczenie należy rozpoczynać od stopniowego zwiększanie dawki buprenorfiny podawanej podjęzykowo przed rozpoczęciem leczenia produktem Buprenorphin Novosis. W zależności od dawki buprenorfiny w postaci tabletek podjęzykowych, niezbędnej do zapewnienia skutecznego działania przeciwbólowego, można wybrać produkt Buprenorphin Novosis o następującej mocy:

Słabe opioidy				
dihydrokodeina, podanie doustne,	120-240 mg	-360 mg	-400 mg	
tramadol, podanie	100-200 mg	-300 mg	-600 mg	

pozajelitowe, tramadol, podanie doustne	150-300 mg	-450 mg		
Silne opioidy buprenorfina, podanie pozajelitowe, buprenorfina, podanie podjęzykowe, morfina, podanie pozajelitowe, morfina, podanie doustne	0,3-0,6 mg 0,4-0,8 mg 10-20 mg 30-60 mg	-0,9 mg -1,2 mg -30 mg -90 mg	-1,2 mg -1,6 mg -40 mg -120 mg	-2,4 mg -3,2 mg -80 mg -240 mg
Buprenorfin Novosis	35 µg /godzinę	52,5 µg /godzinę	70 µg /godzinę	2 x 70 µg /godzinę

U pacjentów, u których stosowano uprzednio środki przeciwbólowe zaliczane przez WHO do I stopnia (produkty nieopioidowe) lub II stopnia drabiny analgetycznej (słabe opioidy), leczenie należy rozpoczynać od podania produktu Buprenorphin Novosis w dawce 35 µg /godzinę. Zgodnie z zaleceniami WHO, można kontynuować stosowanie nieopioidowych leków przeciwbólowych, w zależności od ogólnego stanu pacjenta.

Podczas zamiany środków przeciwbólowych należących do III stopnia (słabe opioidy) drabiny analgetycznej na Buprenorphin Novosis, aby zapobiec nawrotowi bólu, należy przy wyborze początkowej mocy systemu transdermalnego uwzględnić rodzaj stosowanego uprzednio produktu leczniczego, drogę podawania oraz średnią dawkę dobową. Jako zasadę zaleca się stopniowo, indywidualnie dla każdego pacjenta, zwiększać dawkę, rozpoczynając leczenie od systemu transdermalnego o najmniejszej mocy (Buprenorphin Novosis w dawce 35 µg /godzinę). Doświadczenie kliniczne wykazało, że u pacjentów leczonych uprzednio dużymi dawkami silnie działających opioidów (odpowiadających około 120 mg morfiny doustnie na dobę) można rozpocząć leczenie od większej dawki zawartej w systemie transdermalnym (patrz także punkt 5.1).

W okresie stopniowego zwiększania dawki do czasu uzyskania pełnego działania indywidualnej dawki należy zastosować produkty przeciwbólowe o natychmiastowym uwalnianiu.

Wymaganą dawkę produktu Buprenorphin Novosis należy ustalać indywidualnie, w zależności od zapotrzebowania pacjenta oraz weryfikować ją regularnie.

Po zastosowaniu po raz pierwszy produktu Buprenorphin Novosis stężenie buprenorfiny w surowicy krwi zwiększa się powoli zarówno u pacjentów leczonych uprzednio środkami przeciwbólowymi, jak i u pacjentów, u których środki przeciwbólowe nie były stosowane. Dlatego też, na początku leczenia mało prawdopodobny jest szybki początek działania. Pierwszej oceny działania przeciwbólowego produktu należy dokonać po upływie 24 godzin.

Uprzednio stosowane leczenie przeciwbólowe (z wyjątkiem systemów transdermalnych zawierających opioidy) należy kontynuować podczas pierwszych 12 godzin po zastosowaniu systemu transdermalnego Buprenorphin Novosis, a w ciągu następnych 12 godzin w razie potrzeby krótko działający odpowiedni lek przeciwbólowy.

Dostosowanie dawki i leczenie podtrzymujące

Pojedynczy system transdermalny produktu Buprenorfin Novosis może być stosowany maksymalnie przez 72 godziny.

Pojedynczy system transdermalny należy zmieniać najpóźniej co 72 godzin (po 3 dobach).
Dawkę produktu należy ustalać indywidualnie w celu uzyskania skutecznego działania przeciwbólowego. Jeżeli działanie przeciwbólowe produktu jest niewystarczające pod koniec okresu

działania pierwszego systemu transdermalnego, dawkę można zwiększyć poprzez zastosowanie dodatkowego systemu transdermalnego o tej samej mocy lub zamianę na system transdermalny o większej mocy. Niezależnie od mocy jednocześnie można zastosować nie więcej niż dwa systemy transdermalne.

Przed zastosowaniem następnej mocy produktu Buprenorphin Novosis należy wziąć pod uwagę całkowitą dawkę opioidów przyjmowanych jako uzupełnienie wcześniejszej terapii systemem transdermalnym w mniejszej dawce, tj. ocenić całkowitą wymaganą dawkę opioidów i odpowiednio dostosować dawkowanie. Pacjenci wymagający dodatkowych leków przeciwbólowych (np. do opanowania bólu) jako uzupełnienie leczenia systemem transdermalnym mogą przyjmować 0,4 mg buprenorfiny podjęzykowo co 24 godziny. Jeżeli do wystarczającego działania przeciwbólowego konieczne jest regularne stosowanie dodatkowo 0,4 mg do 0,6 mg buprenorfiny w postaci tabletek podjęzykowo, należy zastosować system transdermalny o większej mocy.

Pacjenci w wieku poniżej 18 lat
Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu Buprenorphin Novosis u pacjentów w wieku poniżej 18 lat, w związku z czym nie zaleca się stosowania produktu w tej grupie wiekowej.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)
U pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności zmiany dawkowania produktu Buprenorphin Novosis.

Pacjenci z niewydolnością nerek
Ponieważ właściwości farmakokinetyczne buprenorfiny nie ulegają zmianie u pacjentów z niewydolnością nerek, może być ona stosowana u pacjentów z niewydolnością nerek, w tym pacjentów dializowanych,

Pacjenci z niewydolnością wątroby
Buprenorfina jest metabolizowana w wątrobie. Siła i czas jej działania mogą ulec zmianie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z niewydolnością wątroby, leczeni produktem Buprenorphin Novosis powinni być poddani dokładnej obserwacji.

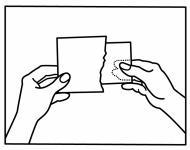
Sposób stosowania
System transdermalny produktu Buprenorphin Novosis należy umieszczać na obszarach skóry płaskich, niepodrażnionych, nieowłosionych, bez rozległych zbliznowaceń. Zalecane miejsca w górnej części ciała - to górna część pleców i okolica podobojczykowa klatki piersiowej. Przed zastosowaniem produktu owłosienie należy usunąć nożyczkami (nie golić). Jeżeli skóra przed zastosowaniem produktu wymaga oczyszczenia, należy umyć ją wodą. Nie należy w tym celu stosować mydła ani żadnego innego środka myjącego. Należy unikać stosowania produktów pielęgnacyjnych na obszary skóry, gdzie ma być przyklejony system transdermalny produktu Buprenorphin Novosis, ponieważ może to pogorszyć jego przyczepność.

Skóra przed nałożeniem systemu transdermalnego powinna być dokładnie osuszona. Produkt Buprenorphin Novosis należy umieścić na skórze natychmiast po jego wyjęciu z saszetki.

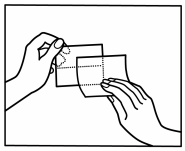
System transdermalny Buprenorphin Novosis należy nosić przez 3 dni. Po usunięciu poprzedniego systemu transdermalnego, nowy system transdermalny produktu Buprenorphin Novosis należy zawsze nakładać w miejscu innym niż poprzednie.

W tym samym miejscu można nałożyć system transdermalny dopiero po upływie co najmniej tygodnia.

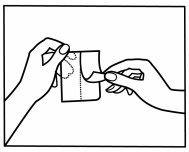
Nakładanie systemu transdermalnego



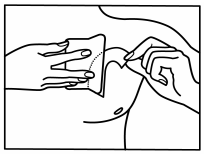
1. Saszetkę należy otworzyć bezpośrednio przed zastosowaniem systemu transdermalnego.



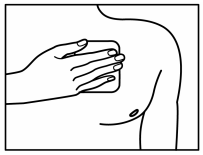
2. Najpierw należy usunąć luźno przymocowaną cienką folię oddzielającą.



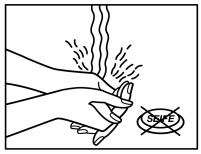
3. Następnie należy usunąć osłonkę foliową z połowy systemu transdermalnego, unikając dotykania powierzchni klejącej.



4. Po przyklejeniu połowy plastra należy usunąć osłonkę foliową z drugiej połowy systemu transdermalnego.



5. Po nałożeniu należy mocno przycisnąć system transdermalny do skóry środkową częścią dłoni, przez około 30–60 sekund. Należy upewnić się, że system transdermalny przylega dokładnie do skóry, szczególnie w rogach.



6. Po nałożeniu plastra należy umyć ręce. Nie wolno używać środków myjących.

Kiedy system transdermalny jest nałożony prawidłowo, jego odklejenie się jest bardzo mało prawdopodobne. W trakcie noszenia systemu transdermalnego można kąpać się, brać prysznic i pływać, ale nie należy narażać go na kontakt z zewnętrznymi źródłami ciepła (jak sauna, promieniowanie podczerwone).
W przypadku odklejenia się systemu transdermalnego przed planowym czasem zmiany, nie należy go ponownie naklejać, tylko od razu przykleić nowy system transdermalny.

Zmiana systemu transdermalnego
- Należy usunąć stary system transdermalny.
- Zużyty system transdermalny należy złożyć na pół, tak, aby powierzchnie lepiące przylegały do siebie.
- Wyrzucić stary system transdermalny z zachowaniem środków ostrożności.
- Należy przykleić nowy system transdermalny w innym miejscu niż poprzednie (jak podano powyżej). W tym samym miejscu można nałożyć system transdermalny dopiero po 2 kolejnych aplikacjach.

Czas trwania leczenia
Produktu Buprenorphin Novosis nie należy stosować dłużej niż to jest konieczne. Podczas długotrwałego stosowania produktu Buprenorphin Novosis, biorąc pod uwagę charakter i nasilenie

choroby, należy uważnie i regularnie obserwować pacjenta, czy celowe jest dalsze leczenie i jak długo powinno ono trwać (w razie konieczności robiąc przerwy w leczeniu).

Przerwanie stosowania produktu
Po usunięciu produktu Buprenorphin Novosis stężenie buprenorfiny w surowicy zmniejsza się stopniowo, dlatego działanie przeciwbólowe utrzymuje się jeszcze przez pewien czas. Należy to brać pod uwagę w razie zmiany na inny produkt opioidowy. Przez 24 godziny po usunięciu systemu transdermalnego Buprenorphin Novosis nie należy stosować innego produktu opioidowego. Informacje dotyczące początkowej dawki innych opioidów po odstawieniu produktu Buprenorphin Novosis są jak dotychczas ograniczone.

4.3. Przeciwwskazania

- stwierdzona nadwrażliwość na buprenorfinę, soję, orzeszki ziemne lub którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1),
- leczenie pacjentów uzależnionych od opioidów i leczenie narkotykowego zespołu abstynencyjnego,
- istniejąca lub zagrażająca niewydolność ośrodka oddechowego,
- stosowanie u pacjentów leczonych inhibitorami MAO, również w ciągu 2 tygodni przed zastosowaniem produktu Buprenorphin Novosis (patrz punkt 4.5),
- stosowanie u pacjentów z *miasthenia gravis* (męczliwość mięśni),
- stosowanie u pacjentów z *delirium tremens* (majaczenie alkoholowe).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować szczególną ostrożność, stosując produkt Buprenorphin Novosis u pacjentów z ostrym zatruciem alkoholem, napadami drgawek, urazami głowy, we wstrząsie, z zaburzeniami świadomości o nieznanej etiologii, ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym i bez możliwości zastosowania wentylacji mechanicznej.

Buprenorfina czasami powoduje zahamowanie czynności ośrodka oddechowego. Dlatego też należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami oddychania lub stosujących produkty, mogące hamować ośrodek oddechowy.

Buprenorfina posiada znacznie mniejszy potencjał uzależniający, niż opioidy, będące czystymi agonistami. Podczas badań klinicznych u zdrowych ochotników i pacjentów nie obserwowano reakcji odstawiennych. Jednakże po długotrwałym stosowaniu nie można całkowicie wykluczyć wystąpienia objawów odstawiennych, podobnych do tych, które występują po innych opioidach (patrz także punkt 4.8). Do objawów tych należą: pobudzenie, niepokój, nerwowość, bezsenność, pobudzenie ruchowe, drżenie oraz zaburzenia żołądka i jelit.

U pacjentów nadużywających opioidów, substytucja buprenorfiną może zapobiec wystąpieniu objawów odstawiennych. W wyniku tego odnotowano przypadki nadużywania buprenorfiny, w związku z czym należy zachować ostrożność w przepisywaniu produktu pacjentom podejrzanym o uzależnienie od leków.

Buprenorfiną jest metabolizowana przez wątrobę. Jej siła i czas działania mogą ulec zmianie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W związku z tym należy takich pacjentów uważnie obserwować podczas stosowania produktu Buprenorphin Novosis.

Buprenorfina znajduje się na liście Światowej Agencji Antydopingowej jako produkt zakazany w sporcie.

Pacjenci z gorączką/narażeni na zewnętrzne źródła ciepła
Gorączka i wysoka temperatura otoczenia mogą zwiększyć przenikanie produktu przez skórę. Teoretycznie w takich przypadkach stężenie buprenorfiny w surowicy może ulec zwiększeniu podczas stosowania produktu Buprenorphin Novosis. Tym samym należy brać po uwagę możliwość nasilenia

działania produktu u pacjentów gorączkujących lub o temperaturze skóry zwiększonej z innych powodów.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

W przypadku stosowania inhibitorów MAO w ciągu 14 dni poprzedzających zastosowanie opioidu – petydyny – obserwowano zagrażające życiu reakcje dotyczące ośrodkowego układu nerwowego, zaburzenia czynności układu oddechowego i układu krążenia. Nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia takich samych interakcji w przypadku stosowania inhibitorów MAO i produktu Buprenorphin Novosis (patrz też punkt 4.3).

W razie równoczesnego stosowania produktu Buprenorphin Novosis z innymi opioidami, środkami znieczulającymi, lekami nasennymi, uspokajającymi, przeciwdepresyjnymi, neuroleptykami i innymi lekami hamującymi czynność układu oddechowego i ośrodkowego układu nerwowego (OUN), objawy ze strony OUN mogą ulec nasileniu. Dotyczy to również alkoholu.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów lub induktorów CYP 3A4 może odpowiednio zwiększyć (inhibitory, np. ketokonazol) lub zmniejszyć (induktory, np. fenobarbital, karbamazepina, fenytoina i ryfampicyna) skuteczność produktu Buprenorphin Novosis.

4.6. Ciąża i laktacja

Ciąża
Dane dotyczące stosowania produktu Buprenorphin Novosis w okresie ciąży są ograniczone. Badania u zwierząt wykazały toksyczność dla rozrodu (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Buprenorfina, stosowana w dużych dawkach w ostatnich tygodniach ciąży, może powodować depresję oddechową u noworodka, nawet po krótkim okresie stosowania.

Długotrwałe stosowanie podczas 3 ostatnich miesięcy ciąży może powodować objawy odstawienne u noworodka.

Z tego powodu nie należy stosować produktu Buprenorphin Novosis podczas ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, nie stosujących skutecznej antykoncepcji.

Laktacja
Buprenorfina przenika do mleka kobiecego. U szczurów buprenorfina hamuje laktację. Nie należy stosować produktu Buprenorphin Novosis w okresie karmienia piersią.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

Produkt Buprenorphin Novosis może wpłynąć niekorzystnie na reakcje pacjenta, pogarszając zdolność uczestniczenia w ruchu ulicznym i obsługiwania urządzeń mechanicznych, nawet jeśli jest stosowany zgodnie z zaleceniami. Dotyczy to zwłaszcza przypadków jednoczesnego stosowania z innymi substancjami działającymi ośrodkowo, jak alkohol, leki uspokajające i nasenne. Pacjenci stosujący produkt Buprenorphin Novosis nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać urządzeń mechanicznych przez co najmniej 24 godziny po usunięciu systemu transdermalnego.

4.8. Działania niepożądane

Podane niżej działania niepożądane po stosowaniu buprenorfiny zgłaszano w badaniach klinicznych i w obserwacji po wprowadzeniu na rynek.

Częstość ich występowania określono następująco:
Bardzo często (≥ 1/10)

Często (≥ 1/100 do < 1/10)
Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)
Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)
Bardzo rzadko (< 1/10 000)
Nie znane (nie można ocenić częstości występowania na podstawie dostępnych danych).

Najczęściej zgłaszanymi układowymi działaniami niepożądanymi były nudności i wymioty.
Najczęściej zgłaszanymi miejscowymi działaniami niepożądanymi były rumień i świąd.

Zaburzenia układu immunologicznego
Bardzo rzadko: ciężkie reakcje alergiczne

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Rzadko: utrata apetytu

Zaburzenia psychiczne
Niezbyt często: splątanie, zaburzenia snu, niepokój ruchowy
Rzadko: objawy psychotyczne (np. omamy, uczucie lęku, koszmary senne), zmniejszenie popędu płciowego
Bardzo rzadko: uzależnienie, nagłe zmiany nastroju

Zaburzenia układu nerwowego
Często: bóle głowy, zawroty głowy
Niezbyt często: uspokojenie, senność
Rzadko: zaburzenia koncentracji, zaburzenia mowy, uczucie zdrętwienia, zaburzenia równowagi, parestezje (np. uczucie kłucia lub palenia skóry)
Bardzo rzadko: drżenia pęczkowe mięśni, nieprawidłowe odczuwanie smaku

Zaburzenia oka
Rzadko: zaburzenia widzenia, zamazane widzenie, obrzęk powiek
Bardzo rzadko: zwężenie źrenic

Zaburzenia ucha i błędnika
Bardzo rzadko: ból uszu

Zaburzenia naczyniowe
Niezbyt często: zaburzenia krążenia (jak niedociśnienie tętnicze lub rzadko nawet zapaść naczyniowa)
Rzadko: uderzenia gorąca

Zaburzenia układu oddechowego
Często: duszność
Rzadko: zahamowanie ośrodka oddechowego
Bardzo rzadko: hiperwentylacja, czkawka

Zaburzenia żołądka i jelit
Bardzo często: nudności
Często: wymioty, zaparcia
Niezbyt często: suchość w jamie ustnej
Rzadko: zgaga
Bardzo rzadko: odruchy wymiotne

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Bardzo często: rumień, świąd
Często: wysypka, obfite pocenie
Niezbyt często: osutka
Rzadko: pokrzywka
Bardzo rzadko: krosty i pęcherzyki

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
Rzadko: zatrzymanie moczu, zaburzenia oddawania moczu

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi
Niezbyt często: zmniejszenie wzwodu

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Często: obrzęki, uczucie zmęczenia
Niezbyt często: znużenie
Rzadko: objawy odstawienne, miejscowe reakcje alergiczne
Bardzo rzadko: ból w klatce piersiowej

W niektórych przypadkach występują opóźnione reakcje alergiczne z widocznymi objawami zapalenia. W takich przypadkach należy przerwać stosowanie produktu Buprenorphin Novosis.

Buprenorfina ma mały potencjał uzależniający. Wystąpienie objawów odstawiennych po przerwaniu stosowania produktu jest mało prawdopodobne. Spowodowane jest to bardzo powolną dysocjacją buprenorfiny z receptora opioidowego i stopniowym zmniejszaniem się (zwykle ponad 30 godzin od usunięcia ostatniego systemu transdermalnego) jej stężenia w surowicy. Jednak po długotrwałym stosowaniu produktu nie można całkowicie wykluczyć wystąpienia objawów odstawiennych podobnych do tych, które występują po odstawieniu opioidów. Do objawów tych należą: pobudzenie, uczucie lęku, nerwowość, bezsenność, nadmierna ruchliwość, drżenia i zaburzenia żołądka i jelit.

4.9. Przedawkowanie

Buprenorfina ma szeroki margines bezpieczeństwa. Wystąpienie dużego czy toksycznego stężenia buprenorfiny w surowicy jest nieprawdopodobne ze względu na kontrolowane uwalnianie małej dawki substancji do krwi. Maksymalne stężenie buprenorfiny w surowicy po zastosowaniu systemu transdermalnego Buprenorphin Novosis 70 µg/godzinę jest 6 razy mniejsze niż po dożylnej dawce terapeutycznej 0,3 mg.

Objawy
Zasadniczo, po przedawkowaniu buprenorfiny należy spodziewać się objawów podobnych do występujących po innych opioidach działających ośrodkowo. Są to: zahamowanie czynności ośrodka oddechowego, nadmierne uspokojenie, senność, nudności, wymioty, zapaść krążeniowa oraz zwężenie źrenic.

Postępowanie w przypadku przedawkowania
Stosuje się ogólnie przyjęte metody. Należy zapewnić drożność dróg oddechowych (niebezpieczeństwo aspiracji!). Należy kontrolować oddychanie i czynność układu krążenia, zależnie od istniejących objawów. Wpływ naloksonu na zahamowanie ośrodka oddechowego spowodowane przez działanie buprenorfiny, jest ograniczony. Konieczne jest zastosowanie dużych dawek, podawanych w postaci powtarzalnego bolusa lub w infuzji (np. podawanie 1-2 mg w bolusie dożylnym). Po uzyskaniu odpowiedniego działania antagonistycznego zaleca się następnie podawanie produktu w infuzji, w celu uzyskaniu stałego stężenia naloksonu w osoczu. Dlatego też należy zapewnić właściwą wentylację.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: opioidy, pochodne orypawiny, kod ATC: N02AE01

Buprenorfina jest silnym opioidem o działaniu agonistycznym na receptor mu i antagonistycznym na receptor kappa. Buprenorfina wykazuje zasadniczo cechy charakterystyczne dla morfiny, lecz ma szczególne właściwości farmakologiczne i kliniczne.

Ponadto, liczne czynniki, jak wskazania, miejsce w klinicznym stosowaniu, sposób stosowania i zmienność międzyosobnicza mają wpływ na działanie przeciwbólowe i powinny być wzięte pod uwagę przy porównywaniu leków przeciwbólowych.

W praktyce codziennej jest stosowany ranking różnych opioidów, co do siły ich działania przeciwbólowego, chociaż należy to uważać za uproszczenie.

Działania niepożądane są podobne do występujących po innych silnych opioidowych środkach przeciwbólowych. Buprenorfina ma, jak się wydaje, mniejsze właściwości uzależniające niż morfina.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Ogólna charakterystyka substancji czynnej
Buprenorfina wiąże się w około 96% z białkami osocza.

Buprenorfina metabolizowana jest w wątrobie do N-dealkilobuprenorfiny (norbuprenorfiny) i do metabolitów sprzężonych z kwasem glukuronowym. Dwie trzecie produktu jest wydalane w postaci nie zmienionej w kale, a 1/3 w postaci związku sprzężonego lub zdealkilowanej w moczu. Istnieją dowody, że produkt podlega krążeniu jelitowo-wątrobowemu.

Badania przeprowadzone u ciężarnych i nieciężarnych samic szczurów wykazały przenikanie produktu przez barierę krew - mózg i przez łożysko. Stężenia buprenorfiny w tkance mózgowej (zawierającej jedynie niezmienioną substancję) po podaniu parenteralnym były od 2 do 3 razy większe niż po podaniu doustnym.

Po domięśniowym lub doustnym podaniu buprenorfina osiągała duże stężenie w świetle przewodu pokarmowego płodu – prawdopodobnie wskutek wydzielania z żółcią, jako że krążenie jelitowo-wątrobowe nie było jeszcze w pełni rozwinięte.

Ogólna charakterystyka buprenorfiny u zdrowych ochotników
Po przyklejeniu systemu transdermalnego buprenorfina jest wchłaniana przez skórę. Ciągłe przenikanie leku do krążenia układowego następuje poprzez kontrolowane uwalnianie z układu adhezyjnej matrycy zbudowanej z polimerów.

Po pierwszym zastosowaniu produktu Buprenorphin Novosis stężenie buprenorfiny w osoczu zwiększa się stopniowo, osiągając po 4 do 12 godzin minimalne stężenie skuteczne 100 pg/ml.
Z badań nad produktem Buprenorphin Novosis, 35 µg/h, wynikało średnie C_{max} 273 pg/ml, a średnie t_{max} 34 godziny, a w badaniach nad produktem Buprenorphin Novosis, 70 µg/h, średnie C_{max} wynosiło 425 pg/ml, a średnie t_{max} 29 godzin.

Po usunięciu systemu transdermalnego stężenie buprenorfiny w surowicy zmniejsza się w sposób ciągły, ulega ona wydaleniu ze średnim okresem półtrwania około 25 godzin (od 24 do 27).
Ze względu na utrzymujące się po usunięciu systemu transdermalnego wchłanianie buprenorfiny ze skóry, wydalanie jest wolniejsze niż po zastosowaniu dożylnym.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Standardowe badania toksykologiczne nie wykazały ryzyka stosowania produktu u ludzi. W badaniach u szczurów buprenorfina stosowana długotrwale powodowała zmniejszenie przyrostu masy ciała.

W badaniach płodności oraz zdolności reprodukcyjnej u szczurów nie obserwowano szkodliwego działania. W badaniach u szczurów i królików wykazano toksyczne działanie na płód i zwiększoną liczbę wczesnych poronień.
Badania przeprowadzone u ciężarnych i karmiących samic szczurów wykazały zmniejszenie wewnątrzmacicznego wzrostu płodu, opóźnienie rozwoju niektórych funkcji neurologicznych oraz dużą śmiertelność około i pourodzeniową noworodków.

Wykazano, że powikłania porodu oraz upośledzenie laktacji przyczyniły się do powyższych zaburzeń. Nie stwierdzono działania toksycznego ani teratogennego na płód u szczurów i królików.

Badania *in vitro* i *in vivo* działania mutagennego buprenorfiny nie wykazały żadnych skutków klinicznych związanych z jej stosowaniem.

Długoterminowe badania u szczurów i myszy nie ujawniły żadnych dowodów na działanie rakotwórcze produktu, które można by było odnieść do ludzi.

Dostępne dane toksykologiczne nie wykazują właściwości uczulających substancji pomocniczych systemu transdermalnego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Warstwa przylegająca
Styren-butadien-styren (SBS) i styren-butadien kopolimery blokowe,
Kalafonia,
Przeciwutleniacze (2,4- bis (1,1-di metyloetylo) fosforyn (3:1),
Tris (2,4-ditert-butylofenylo) fosforan

Warstwa zewnętrzna
Polietylen/Poliester/Aluminium
Tusz niebieski

Warstwa zabezpieczająca (usuwana)
Poliester, silikonowany

Substancje pomocnicze
Ekstrakt olejowy z liścia aloesu zwyczajnego

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

18 miesięcy.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25 ^{0}C.
Nie zamrażać.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Każdy system transdermalny jest pokryty luźną folią silikonowaną PETP i jest pakowany pojedynczo w zgrzewane saszetki. Saszetka wykonana jest z PETP/Aluminium/PE.
Opakowanie zawiera 4, 8, 16 lub 24 (6 x 4) plastrów pakowanych pojedynczo w zgrzewane saszetki.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Nawet po użyciu, w systemie transdermalnym pozostają znaczne ilości buprenorfiny. W celu usunięcia produktu leczniczego zużyte plastry należy złożyć na pół, tak, aby powierzchnie klejące przylegały do siebie i usunąć je lub zwrócić do apteki. Każdy nieużyty produkt medyczny należy usunąć lub zwrócić do apteki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Acino AG, Am Windfeld 35, 83714 Miesbach, Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie Nr: 17383

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

2010-09-28

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2010-09-28