

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Buprenorfina Teva 35 mikrogramów/godzinę, system transdermalny  
Buprenorfina Teva 52,5 mikrogramów/godzinę, system transdermalny  
Buprenorfina Teva 70 mikrogramów/godzinę, system transdermalny

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Buprenorfina Teva 35 mikrogramów/godzinę  
Każdy system transdermalny zawiera 20 mg buprenorfiny.  
Powierzchnia zawierająca substancję czynną: 25 cm<sup>2</sup>.  
Nominalna szybkość uwalniania: 35 mikrogramów buprenorfiny na godzinę w ciągu 96 godzin.

Buprenorfina Teva 52,5 mikrogramów/godzinę  
Każdy system transdermalny zawiera 30 mg buprenorfiny.  
Powierzchnia zawierająca substancję czynną: 37,5 cm<sup>2</sup>.  
Nominalna szybkość uwalniania: 52,5 mikrogramów buprenorfiny na godzinę w ciągu 96 godzin.

Buprenorfina Teva 70 mikrogramów/godzinę  
Każdy system transdermalny zawiera 40 mg buprenorfiny.  
Powierzchnia zawierająca substancję czynną: 50 cm<sup>2</sup>.  
Nominalna szybkość uwalniania: 70 mikrogramów buprenorfiny na godzinę w ciągu 96 godzin.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System transdermalny

Buprenorfina Teva 35 mikrogramów/godzinę  
Prostokątny, beżowy plaster z zaokrąglonymi krawędziami, z nadrukiem „Buprenorphin” i "35 µg /h"  
w kolorze niebieskim.

Buprenorfina Teva 52,5 mikrogramów/godzinę  
Prostokątny, beżowy plaster z zaokrąglonymi krawędziami, z nadrukiem „Buprenorphin” i "52,5 µg/h"  
w kolorze niebieskim.

Buprenorfina Teva 70 mikrogramów/godzinę  
Prostokątny, beżowy plaster z zaokrąglonymi krawędziami, z nadrukiem „Buprenorphin” i "70 µg /h"  
w kolorze niebieskim.

### 4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Ból o umiarkowanym i dużym nasileniu w przebiegu chorób nowotworowych i ból o dużym nasileniu w przebiegu innych chorób, jeżeli nie ustępuje po zastosowaniu nieopiodowych środków przeciwbólowych.

Buprenorfina Teva nie jest lekiem odpowiednim do leczenia ostrego bólu.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

#### *Pacjenci w wieku powyżej 18 lat*

Dawkowanie zależy od indywidualnej wrażliwości pacjenta (nasilenia dolegliwości bólowych, odczuwania bólu, indywidualnych reakcji). Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę leku. Dostępne są trzy systemy transdermalne o różnej mocy w celu dostosowania terapii: Buprenorfina Teva 35 mikrogramów/godzinę, Buprenorfina Teva 52,5 mikrogramów/godzinę i Buprenorfina Teva 70 mikrogramów/godzinę.

#### *Ustalenie dawki początkowej*

U pacjentów, u których nie stosowano uprzednio żadnych środków przeciwbólowych leczenie należy rozpocząć od najmniejszej dawki produktu leczniczego (Buprenorfina Teva, 35 mikrogramów/godzinę). U pacjentów, u których uprzednio stosowano leki nieopioioidowe zaliczane przez WHO do I stopnia drabiny analgetycznej lub słabe opioioidy zaliczane przez WHO do II stopnia drabiny analgetycznej leczenie także należy rozpocząć od Buprenorfina Teva, 35 mikrogramów/godzinę. Zgodnie z rekomendacją WHO w zależności od ogólnego stanu pacjenta można kontynuować dotychczasowe stosowanie leków przeciwbólowych nieopioioidowych.

U pacjentów, u których stosowano już opioioidy należące do III stopnia drabiny analgetycznej (silnie działające), aby zapobiec nawrotowi bólu, należy przy wyborze dawki początkowej buprenorfiny uwzględnić rodzaj stosowanego uprzednio produktu leczniczego, średnią dawkę dobową i drogę podania. Jako zasadę zaleca się zwiększać dawkę stopniowo, indywidualnie dla każdego pacjenta, rozpoczynając leczenie od najmniejszej dawki zawartej w systemie transdermalnym (Buprenorfina Teva, 35 mikrogramów/godzinę). Doświadczenie kliniczne wykazało, że u pacjentów leczonych uprzednio dużymi dawkami silnie działających opioioidów (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 większej dawki zawartej w systemie transdermalnym, należy w razie konieczności zastosować krótko działające leki przeciwbólne o natychmiastowym uwalnianiu.

Dawkowanie buprenorfiny może ulegać zmianie wraz ze zmianą stopnia nasilenia dolegliwości bólowych i powinno być regularnie weryfikowane.

Po zastosowaniu po raz pierwszy produktu leczniczego Buprenorfina Teva, system transdermalny, stężenie buprenorfiny w surowicy zwiększa się powoli, zarówno u pacjentów, którzy wcześniej przyjmowali leki przeciwbólne, jak i ich nie przyjmowali. 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 przeciwbólne (z wyjątkiem systemów transdermalnych zawierających opioioidy) należy kontynuować podczas pierwszych 12 godzin po zastosowaniu systemu transdermalnego Buprenorfina Teva, a w ciągu następnych 12 godzin w razie konieczności stosować krótko działający odpowiedni lek przeciwbólony.

#### *Ustalanie dawki i dawkowanie podtrzymujące*

Pojedynczy system transdermalny należy zmieniać co 96 godzin (najpóźniej po 4 dobach). W celu wygodniejszego stosowania, system transdermalny można zmieniać dwa razy w tygodniu, w regularnych odstępach czasu, np. w poniedziałki rano i czwartki wieczorem. W celu uzyskania skutecznego działania przeciwbólowego dawkę produktu należy ustalać indywidualnie. Jeżeli działanie przeciwbólne produktu jest niewystarczające pod koniec okresu działania pierwszego systemu transdermalnego, można zastosować większą dawkę zarówno poprzez równoczesne

zastosowanie drugiego systemu transdermalnego z tą samą dawką, jak i zmianę na system zawierający większą dawkę. Niezależnie od dawki, jednocześnie można zastosować tylko dwa plastry.

Przed zastosowaniem większej dawki produktu Buprenorfina Teva należy wziąć pod uwagę dawkę wszystkich opioidów przyjmowaną jako uzupełnienie wcześniejszej terapii systemem transdermalnym w mniejszej dawce, czyli całkowitą wymaganą dawkę opioidów, i odpowiednio dostosować dawkę. Pacjenci wymagający dodatkowych leków przeciwbólowych (np. do opanowania bólu przebijającego) jako uzupełnienie leczenia systemem transdermalnym mogą przyjmować 0,2 mg – 0,4 mg buprenorfiny podjęzykowo co 24 godziny. Jeżeli do wystarczającego działania przeciwbólowego konieczne jest systematyczne stosowanie dodatkowo (oprócz plastra) 0,4 mg do 0,6 mg buprenorfiny w postaci tabletek podjęzykowych, należy zastosować system transdermalny zawierający większą dawkę.

#### Okres stosowania

Produktu Buprenorfina Teva pod żadnym pozorem nie należy stosować dłużej niż to jest konieczne. Podczas długotrwałego stosowania produktu Buprenorfina Teva, biorąc pod uwagę charakter i nasilenie choroby, należy uważnie i regularnie monitorować stan pacjenta w celu ustalenia, czy celowe jest dalsze leczenie i jak długo powinno ono trwać, w razie konieczności robiąc przerwy w leczeniu.

#### Odstawienie produktu Buprenorfina Teva

Po usunięciu produktu Buprenorfina Teva 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 lek opioidowy. Przez 24 godziny po usunięciu systemu transdermalnego Buprenorfina Teva nie należy stosować innego leku opioidowego. Informacje dotyczące początkowej dawki innych opioidów po odstawieniu produktu Buprenorfina Teva są jak dotychczas ograniczone.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności zmiany dawkowania produktu Buprenorfina Teva.

#### *Pacjenci z niewydolnością nerek*

Buprenorfinę można stosować u pacjentów z niewydolnością nerek, oraz u pacjentów dializowanych, ponieważ u tych pacjentów jej farmakokinetyka nie ulega zmianie.

#### *Pacjenci z niewydolnością wątroby*

Buprenorfina jest metabolizowana w wątrobie. Siła i czas działania mogą ulec zmianie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjentów z niewydolnością wątroby leczonych buprenorfiną należy poddać dokładnej obserwacji.

#### *Dzieci i młodzież*

Brak badań dotyczących stosowania produktu Buprenorfina Teva u pacjentów w wieku poniżej 18 lat, w związku z czym nie zaleca się stosowania produktu w tej grupie wiekowej.

#### Sposób podawania

Plastry produktu Buprenorfina Teva należy umieszczać na niepodrażnionych, czystych, nieowłosionych i płaskich obszarach skóry, bez rozległych zbliznowaceń. Zalecane miejsca aplikacji 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 preparatów pielęgnacyjnych na obszary skóry, na które ma być przyklejony system transdermalny, ponieważ może to pogorszyć jego przyczepność.

Skórę przed nałożeniem systemu transdermalnego należy dokładnie osuszyć. Plaster Buprenorfina Teva należy umieścić na skórze niezwłocznie po wyjęciu z saszetki. Po usunięciu osłonki warstwy uwalniającej substancję czynną, system transdermalny należy silnie przycisnąć dłonią i trzymać przez około 30 sekund. W trakcie noszenia systemu transdermalnego można kąpać się, brać prysznic i pływać.

System transdermalny Buprenorfina Teva należy nosić 4 dni. Każdy następny system transdermalny należy umieszczać w innym miejscu na skórze. Produkt można zastosować w to samo miejsce dopiero po upływie co najmniej tygodnia.

### 4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną punkcie 6.1;
- stosowanie w celu leczenia pacjentów uzależnionych od opioidów i narkotycznego zespołu abstynencyjnego;
- istniejąca lub zagrażająca niewydolność ośrodka oddechowego;
- stosowanie u pacjentów leczonych inhibitorami MAO, również w ciągu 2 tygodni przed zastosowaniem produktu Buprenorfina Teva (patrz punkt 4.5);
- *miasthenia gravis* (męczliwość mięśni);
- *delirium tremens* (majaczenie alkoholowe);
- ciąża (patrz punkt 4.6).

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z ostrym zatruciem alkoholowym, napadami drgawek, urazami głowy, we wstrząsie, z zaburzeniami świadomości o nieznannej 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 leki mogące hamować ośrodek oddechowy.

Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem uspokajających produktów leczniczych, takich jak benzodiazepiny lub podobne produkty lecznicze.

Jednoczesne stosowanie buprenorfiny oraz uspokajających produktów leczniczych, takich jak benzodiazepiny lub leki podobne może prowadzić do sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu. Z uwagi na te zagrożenia jednoczesne przepisywanie uspokajających produktów leczniczych powinno dotyczyć tylko tych pacjentów, u których nie ma możliwości zastosowania alternatywnych metod leczenia. W przypadku podjęcia decyzji o przepisaniu buprenorfiny jednocześnie z uspokajającymi produktami leczniczymi należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę a czas leczenia powinien być jak najkrótszy.

Pacjenci powinni być uważnie monitorowani pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych depresji oddechowej i sedacji. W związku z tym należy poinformować pacjentów i ich opiekunów o możliwości wystąpienia tych objawów (patrz punkt 4.5).

Buprenorfina ma znacznie mniejszy potencjał uzależniający niż opioidy, będące czystymi agonistami. U zdrowych ochotników i pacjentów w badaniach klinicznych nie obserwowano zespołu abstynencyjnego po jej odstawieniu. Jednakże po długotrwałym stosowaniu nie można całkowicie wykluczyć wystąpienia objawów z odstawienia podobnych do występujących po innych opioidach (patrz punkt 4.8), do objawów tych należą: pobudzenie, niepokój, nerwowość, bezsenność, pobudzenie ruchowe, drżenie oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

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

Buprenorfina 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 buprenorfiny.

Sportowcy powinni mieć świadomość, że ten produkt leczniczy może powodować pozytywny wynik kontrolnych testów antydopingowych.

#### *Pacjenci z gorączką i narażeni na działanie zewnętrznych źródeł ciepła*

Gorączka i wysoka temperatura otoczenia mogą zwiększyć przenikanie leku przez skórę. Teoretycznie w takich przypadkach stężenie buprenorfiny w surowicy może ulec zwiększeniu podczas stosowania buprenorfiny. Tym samym należy brać pod uwagę możliwość nasilenia działania produktu u pacjentów gorączkujących lub o zwiększonej z innych powodów temperaturze skóry.

Plastrów nie należy poddawać nadmiernemu działaniu gorąca (jak sauna, promieniowanie podczerwone).

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

W wypadku stosowania inhibitorów MAO w ciągu 14 dni poprzedzających zastosowanie opioidu petydyny obserwowano zagrożające życiu reakcje dotyczące ośrodkowego układu nerwowego, oraz czynności oddechowej i sercowo-naczyniowej. Nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia takich samych interakcji w przypadku stosowania buprenorfiny i inhibitorów MAO (patrz punkt 4.3).

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

#### Uspokajające produkty lecznicze, takie jak benzodiazepiny lub podobne produkty lecznicze

Jednoczesne stosowanie opioidów z uspokajającymi produktami leczniczymi, takimi jak benzodiazepiny lub podobne produkty lecznicze zwiększa ryzyko wystąpienia sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu ze względu na dodatkowy efekt depresyjny na ośrodkowy układ nerwowy (OUN).

Dawka oraz czas jednoczesnego stosowania powinny być ograniczone (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów lub induktorów CYP 3A4 może odpowiednio zwiększyć (inhibitory) lub zmniejszyć (induktory) skuteczność buprenorfiny.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania buprenorfiny w okresie ciąży. W badaniach na zwierzętach obserwowano toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane.

Buprenorfina stosowana w ostatnich tygodniach ciąży zwiększa możliwość zahamowania czynności ośrodka oddechowego noworodka nawet po krótkim okresie stosowania. Długotrwałe stosowanie buprenorfiny w ciągu 3 ostatnich miesięcy ciąży może spowodować wystąpienie zespołu abstynencyjnego u noworodka.

Stosowanie produktu Buprenorfina Teva podczas ciąży jest przeciwwskazane.

### Karmienie piersią

Buprenorfina przenika do mleka ludzkiego. U szczurów buprenorfina hamuje laktację. Nie należy stosować produktu Buprenorfina Teva podczas karmienia piersią.

### Płodność

Nie jest znany wpływ buprenorfiny na płodność zwierząt (patrz punkt 5.3).

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Buprenorfina wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nawet stosowana zgodnie z zaleceniami buprenorfina może wpłynąć niekorzystnie na reakcje pacjenta, pogarszając zdolność do bezpiecznego uczestniczenia w ruchu drogowym i obsługiwanie maszyn. Dotyczy to zwłaszcza etapu rozpoczęcia leczenia, momentu zmiany dawki i jeżeli buprenorfina jest stosowana jednocześnie z innymi substancjami działającymi ośrodkowo jak alkohol, leki uspokajające i nasenne.

Pacjenci, których to dotyczy (np. z zawrotami głowy, senni, u których występuje nieostre lub podwójne widzenie) nie powinni prowadzić pojazdów lub obsługiwać maszyn podczas stosowania buprenorfiny i co najmniej 24 godziny po usunięciu systemu transdermalnego.

U pacjentów z ustaloną, specyficzną dawką nie ma konieczności podjęcia restrykcyjnych działań, jeżeli nie występują wyżej wymienione objawy.

## **4.8 Działania niepożądane**

Wymienione niżej działania niepożądane po zastosowaniu buprenorfiny notowano w badaniach klinicznych i w codziennej praktyce.

Częstość ich występowania określono następująco:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ )

Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ )

Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )

Nieznana (częstość nie może być określona 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 łaknienia

### **Zaburzenia psychiczne**

Niezbyt często: splątanie, zaburzenia snu, niepokój, zwłaszcza ruchowy

Rzadko: objawy psychomimetyczne (np. omamy, uczucie lęku, koszmary senne), zmniejszenie popędu płciowego

Bardzo rzadko: uzależnienie, nagłe zmiany nastroju

### **Zaburzenia układu nerwowego**

Często: zawroty, bóle głowy

Niezbyt często: nadmierne uspokojenie, senność

Rzadko: pogorszenie koncentracji, zaburzenia mowy, uczucie zdrętwienia, zaburzenia równowagi, parestezje (np. uczucie kłucia lub palenia skóry)

Bardzo rzadko: drgania pęczkowe mięśni, nieprawidłowe odczuwanie smaku

#### **Zaburzenia oka**

Rzadko: zaburzenia widzenia, nieostre widzenie, obrzęk powiek

Bardzo rzadko: zwężenie źrenic

#### **Zaburzenia ucha i błędnika**

Bardzo rzadko: ból uszu

#### **Zaburzenia naczyniowe**

Niezbyt często: zaburzenia krążenia (takie jak niedociśnienie tętnicze lub rzadko nawet zapaść naczyniowa)

Rzadko: uderzenia gorąca

#### **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

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: osutka, obfite pocenie

Niezbyt często: wysypka

Rzadko: pokrzywka

Bardzo rzadko: krosty, pęcherzyki

#### **Zaburzenia nerek i dróg moczowych**

Niezbyt często: zatrzymanie moczu, zaburzenia mikcji

#### **Zaburzenia układu rozrodczego i piersi**

Rzadko: zmniejszenie wzwodu

#### **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

Często: obrzęki, uczucie zmęczenia

Niezbyt często: znużenie

Rzadko: zespół odstawienny, reakcje w miejscu podania

Bardzo rzadko: ból w klatce piersiowej

W niektórych przypadkach występują opóźnione odczyny alergiczne z zaznaczonymi cechami zapalenia. W takich przypadkach leczenie buprenorfiną należy odstawić.

Buprenorfina ma mały potencjał uzależniający. Po jej odstawieniu wystąpienie zespołu abstynencyjnego jest mało prawdopodobne. Spowodowane jest to bardzo powolną dysocjacją buprenorfiny od receptora opioidowego i stopniowym zmniejszaniem się (zwykle ponad 30 godzin od usunięcia systemu transdermalnego) jej stężenia w surowicy. Jednak po długotrwałym stosowaniu leku nie można całkowicie wykluczyć wystąpienia zespołu abstynencyjnego podobnego do występującego po odstawieniu opioidów.

Do objawów tego zespołu należą: pobudzenie, uczucie lęku, nerwowość, bezsenność, nadmierna ruchliwość, drżenia i zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa Tel.: + 48 22 49 21 301 Faks: + 48 22 49 21 309 e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **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 z buprenorfiną 70 mikrogramów/godzinę jest około 6 razy mniejsze niż po dożylniej dawce terapeutycznej 0,3 mg.

##### *Objawy*

Zasadniczo po przedawkowaniu buprenorfiny należy spodziewać się objawów podobnych do występujących po innych ośrodkowo działających opioidach. Należą do nich: zahamowanie czynności ośrodka oddechowego, nadmierne uspokojenie, senność, nudności, wymioty, zapaść sercowo-naczyniowa oraz zwężenie źrenic.

##### *Postępowanie w przypadku przedawkowania*

Stosuje się ogólnie przyjęte metody. Należy zapewnić drożność dróg oddechowych (niebezpieczeństwo aspiracji!), kontrolować oddychanie i czynność układu krążenia, zależnie od istniejących objawów. Przydatność naloksonu w antagonizowaniu zahamowania ośrodka oddechowego jest ograniczona i występuje tylko po stosowaniu dużych dawek w postaci powtarzanych szybkich wstrzyknięć dożylnych lub infuzji dożylnych (rozpoczętej na przykład szybkim wstrzyknięciem dożylnym 1-2 mg naloksonu). Po osiągnięciu odpowiedniego działania antagonistycznego, zalecane jest podawanie leku we wlewie do utrzymania 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: N02AE 01

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

Ponadto, na działanie przeciwbólowe mają wpływ liczne czynniki, jak wskazania, miejsce w klinicznym stosowaniu, sposób stosowania i zmienność międzyosobnicza i należy je uwzględnić przy porównywaniu leków przeciwbólowych.

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

Względna siła działania buprenorfiny w różnych postaciach farmaceutycznych i różnych wskazaniach została opisana w literaturze jak poniżej:

- morfina *p.o.*: BUP *im.* jak 1 : 67 - 150 (dawka pojedyncza, model ostrego bólu);
- morfina *p.o.*: BUP *s.l.* jak 1 : 60 – 100 (dawka pojedyncza, model ostrego bólu; dawka wielokrotna, ból przewlekły, ból nowotworowy);
- morfina *p.o.*: BUP TTS jak 1 : 75 – 115 (dawka wielokrotna, ból przewlekły).

Skróty:

*p.o.* = doustnie; *i.m.* = domięśniowo; *s.l.* = podjęzykowo; TTS = podskórnice; BUP = buprenorfina

Działania niepożądane są podobne do występujących po innych silnych opioidowych środkach przeciwbólowych. Buprenorfina wydaje się mieć mniejsze właściwości uzależniającej 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 sprzężonych z kwasem glukuronowym metabolitów. 2/3 leku jest wydalane w postaci nie zmienionej w kale, a 1/3 w postaci sprzężonej lub zdealkilowanej w moczu. Istnieją dowody, że lek podlega krążeniu jelitowo-wątrobowemu.

Badania przeprowadzone u ciężarnych i nie ciężarnych samic szczurów wykazały przenikanie leku przez barierę krew – mózg i również przez łożysko. Stężenia buprenorfiny w tkance mózgowej (zawierającej jedynie niezmienną 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 ustrojowego następuje poprzez kontrolowane uwalnianie z układu adhezyjnej matrycy zbudowanej z polimerów.

Po pierwszym zastosowaniu systemu transdermalnego stężenie buprenorfiny w surowicy stopniowo zwiększa się. Po 12 do 24 godzinach występuje minimalne stężenie skuteczne 100 pg/ml. Z badań nad systemem uwalniającym 35 mikrogramów/godzinę, przeprowadzonych z udziałem zdrowych ochotników wynikało średnie  $C_{max}$  od 200 do 300 pg/ml, a średnie  $t_{max}$  od 60 do 80 godzin. W jednym badaniu przeprowadzonym jako skrzyżowane, zastosowano buprenorfinę 35 mikrogramów/godzinę i buprenorfinę 70 mikrogramów/godzinę. Na podstawie tego badania wykazano proporcjonalność działania w zależności od zastosowanej dawki.

Po usunięciu systemu transdermalnego stężenie buprenorfiny w surowicy zmniejsza się w sposób ciągły; ulega ona wydalaniu ze średnim okresem półtrwania około 30 godzin (od 22 do 36). 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. Długotrwale stosowana w badaniach u szczurów buprenorfina powodowała zmniejszenie przyrostu masy ciała.

W badaniach płodności oraz zdolności reprodukcyjnej u szczurów nie obserwowano działania szkodliwego. 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 po urodzeniową noworodków. Wykazano, że przyczyniły się do powyższych zaburzeń powikłania porodu oraz zaburzenia laktacji. Nie stwierdzono działania toksycznego ani teratogennego na płód u szczurów i królików.

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

W badaniach długoterminowych u szczurów i myszy nie było 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**

Powidon K90, kwas lewulinowy, oleilowy oleinian, kopolimer 2-etyloheksylu akrylanu, butylu akrylanu, kwasu akrylowego i winylu octanu (75:15:5:5), kopolimer 2-etyloheksylu akrylanu, winylu octanu, 2-heksyluetylu akrylanu i glicydyłu metakrylanu (68:27:5:0,15), folia z poli(tereftalanu etylenu), poliester, silikonowana folia z poli(tereftalanu etylenu), niebieski tusz do nadruku.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

30 miesięcy

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Saszetka Papier/PET/PE/Aluminium/Surdyn, zawierająca zabezpieczenie przed otwarciem przez dzieci. Jedna saszetka zawiera jeden system transdermalny.

#### *Wielkość opakowania*

Opakowania zawierające 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 18 lub 20 plastrów pakowanych pojedynczo w saszetki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Po usunięciu plastra należy złożyć go w połowie lepką stroną do środka i skleić. Zużyty i skleiony plaster schować do saszetki i ostrożnie wyrzucić zużyty plaster lub jeśli możliwe zwrócić do apteki. Wszelkie wykorzystane lub niewykorzystane plastry należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami lub zwrócić do apteki.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
ul. Emilii Plater 53  
00-113 Warszawa  
Tel. (22) 345 93 00

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Buprenorfina Teva 35 mikrogramów/godzinę: pozwolenie nr 23165  
Buprenorfina Teva 52,5 mikrogramów/godzinę: pozwolenie nr 23166  
Buprenorfina Teva 70 mikrogramów/godzinę: pozwolenie nr 23167

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.04.2016 r.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

21 września 2018 r.