

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Norspan, 5 mikrogramów/godzinę, 10 mikrogramów/godzinę, 20 mikrogramów/godzinę, system transdermalny, plaster

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Norspan 5 mikrogramów/godzinę

Każdy system transdermalny zawiera 5 mg buprenorfiny na powierzchni 6,25 cm² nominalnie uwalniającej 5 mikrogramów buprenorfiny na godzinę przez 7 dni.

Norspan 10 mikrogramów/godzinę

Każdy system transdermalny zawiera 10 mg buprenorfiny na powierzchni 12,5 cm² nominalnie uwalniającej 10 mikrogramów buprenorfiny na godzinę przez 7 dni.

Norspan 20 mikrogramów/godzinę

Każdy system transdermalny zawiera 20 mg buprenorfiny na powierzchni 25 cm² nominalnie uwalniającej 20 mikrogramów buprenorfiny na godzinę przez 7 dni.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System transdermalny, plaster

Beżowy plaster z zaokrąglonymi rogami

Kwadratowy plaster oznakowany: Norspan, 5 µg/h

Prostokątny plaster oznakowany: Norspan, 10 µg/h

Kwadratowy plaster oznakowany: Norspan, 20 µg/h

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie bólu nienowotworowego o umiarkowanym nasileniu w razie, gdy konieczne jest zastosowanie leku opioidowego w celu uzyskania odpowiedniej kontroli bólu.

Lek Norspan nie jest odpowiedni do leczenia ostrego bólu.

Norspan jest wskazany do stosowania u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Norspan należy podawać co 7 dni.

Pacjenci w wieku 18 lat i powyżej:

Jako dawkę początkową należy stosować najmniejszą dawkę leku Norspan (Norspan, system transdermalny, plaster 5 mikrogramów/godzinę). Należy uwzględnić informacje z wywiadu z pacjentem na temat wcześniejszego stosowania opioidów (patrz punkt 4.5), a także aktualny stan ogólny i kliniczny pacjenta.

Dostosowanie dawkowania

W czasie rozpoczynania leczenia produktem Norspan może być potrzebne stosowanie krótko działających leków przeciwbólowych, (patrz punkt 4.5), do czasu uzyskania skutecznego działania przeciwbólowego produktu Norspan.

Jeśli to wskazane, dawkę Norspan można zwiększyć stopniowo po 3 dniach. Jest to okres, w trakcie którego uzyskuje się maksymalne działanie podawanej dawki. Następnie dawkę można stopniowo zwiększać, w zależności od zapotrzebowania pacjenta na dodatkowe leki przeciwbólne oraz od odpowiedzi pacjenta na działanie przeciwbólne plastra.

W celu zwiększenia dawki należy dotychczas stosowany plaster zastąpić większym lub zastosować połączenie kilku plastrów przyklejanych w różnych miejscach, tak aby uzyskać pożądaną dawkę. Zaleca się, aby przyklejać nie więcej niż dwa plastry jednocześnie, maksymalnie 40 mikrogramów leku Norspan na godzinę. Nie należy przyklejać nowego plastra w tym samym miejscu na skórze podczas kolejnych 3–4 tygodni (patrz punkt 5.2). Pacjentów należy uważnie i regularnie kontrolować w celu oceny wielkości optymalnej dawki i czasu trwania leczenia.

Zastępowanie innych opioidowych leków przeciwbólowych:

Produkt Norspan można stosować zamiennie w leczeniu innymi opioidami. U takich pacjentów leczenie należy rozpoczynać od podawania najmniejszej dostępnej dawki (Norspan, system transdermalny, plaster, 5 mikrogramów/godzinę) i w razie potrzeby kontynuować stosowanie dodatkowych leków przeciwbólowych (patrz punkt 4.5) podczas dostosowywania do optymalnej dawki.

Dzieci i młodzież:

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Norspan u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania leku Norspan u pacjentów w podeszłym wieku.

Niewydolność nerek:

Nie jest konieczne szczególne dostosowanie dawkowania leku Norspan u pacjentów z niewydolnością nerek.

Niewydolność wątroby:

Buprenorfina jest metabolizowana w wątrobie. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby siła i czas trwania działania leku mogą ulec zmianie. Dlatego, pacjentów z niewydolnością wątroby należy uważnie obserwować podczas leczenia produktem Norspan.

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby może dochodzić do kumulacji buprenorfiny w organizmie w trakcie leczenia produktem Norspan. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie alternatywnego sposobu leczenia, a jeżeli nie można uniknąć podawania produktu Norspan, należy go stosować ostrożnie.

Sposób podawania

Droga podania

System transdermalny, plaster do stosowania przez 7 dni. Nie wolno dzielić ani ciąć na mniejsze części plastra.

Naklewanie plastra:

Produkt Norspan należy naklejać na obszar skóry bez skaleczeń i objawów podrażnienia oraz bez rozległych blizn, w obrębie górnej, zewnętrznej części ramienia, w górnej części klatki piersiowej, w górnej części pleców lub z boku klatki piersiowej. Produkt Norspan należy naklejać na względnie nieowłosioną lub prawie nieowłosioną skórę. Jeżeli taki obszar nie jest dostępny, włosy w miejscu przyklejenia plastra należy ściąć nożyczkami – nie wolno ich golić.

Jeżeli miejsce przyklejenia plastra wymaga oczyszczenia, należy w tym celu użyć wyłącznie czystej wody. Nie wolno stosować mydeł, alkoholu, olejków, toników ani środków o działaniu ścierającym. Przed przyklejeniem plastra skóra musi być sucha. Produkt Norspan należy przykleić natychmiast po wyjęciu ze szczelnie zamkniętej torebki. Po usunięciu warstwy ochronnej plaster należy mocno przycisnąć dłonią przez około 30 sekund w celu zapewnienia dobrego przylegania plastra na całej powierzchni skóry, zwłaszcza przy brzegach. Jeżeli brzegi plastra zaczną się odklejać, można je przymocować przylepcem w celu zapewnienia jego stosowania przez 7 dni.

Plaster należy nosić nieprzerwanie przez 7 dni.

Plaster nie powinien odkleić się podczas kąpieli w wannie, pod prysznicem lub podczas pływania. Jeżeli jednak się odklei, należy zastosować nowy plaster i nosić przez 7 dni.

Czas trwania leczenia:

Produkt Norspan nie wolno stosować dłużej, niż jest to bezwzględnie konieczne. W razie konieczności długotrwałego leczenia bólu produktem Norspan, ze względu na charakter i stopień ciężkości choroby należy prowadzić uważną i regularną obserwację (z przerwami w leczeniu, jeżeli jest to konieczne), aby ustalić, czy i w jakim stopniu niezbędne jest dalsze stosowanie plastra.

Przerwanie leczenia:

Po usunięciu plastra stężenie buprenorfiny w surowicy zmniejsza się stopniowo, w związku z czym, działanie przeciwbólowe leku utrzymuje się jeszcze przez pewien czas. Należy to uwzględnić w przypadku, gdy po leczeniu produktem Norspan będą stosowane inne opioidy. Zasadniczo nie należy podawać następnego opioidu w ciągu 24 godzin po zdjęciu plastra. Obecnie dostępne są tylko ograniczone informacje dotyczące dawki początkowej innych opioidów podawanych po przerwaniu leczenia systemem transdermalny, plastrem (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z gorączką lub narażeni na działanie wysokiej temperatury otoczenia:

Pacjentom należy zalecić, aby w trakcie noszenia plastra unikali narażania miejsca jego naklejenia na zewnętrzne źródła ciepła, takie jak termofory, koce elektryczne, lampy rozgrzewające, sauna, wanna z gorącą wodą i podgrzewane łóżka wodne itp., ponieważ może to spowodować zwiększenie wchłaniania buprenorfiny. W przypadku leczenia pacjentów z gorączką należy wziąć pod uwagę, że gorączka również może zwiększać wchłanianie, co prowadzi do zwiększenia stężenia buprenorfiny w osoczu i związanego z tym zwiększenia ryzyka wystąpienia reakcji na opioid.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu Norspan jest przeciwwskazane:

- u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na substancję czynną: buprenorfinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1),
- u pacjentów uzależnionych od opioidów i w leczeniu zespołów z odstawienia po narkotykach,
- w razie istniejących lub zagrażających stanów z ciężkimi zaburzeniami czynności ośrodka oddechowego i funkcji oddychania lub u których mogą one wystąpić,
- u pacjentów otrzymujących inhibitory MAO aktualnie lub w ciągu ostatnich dwóch tygodni (patrz punkt 4.5),
- u pacjentów z *miastenia gravis*,
- u pacjentów w stanie majaczenia alkoholowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt Norspan należy stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności u pacjentów z ostrym zatruciem alkoholowym, z urazem głowy, we wstrząsie, z obniżonym poziomem świadomości o niewyjaśnionej przyczynie, ze zmianami wewnątrzczaszkowymi lub ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym lub u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Buprenorfina może obniżać próg drgawkowy u pacjentów z padaczką w wywiadzie.

Ze stosowaniem buprenorfiny, zwłaszcza drogą dożylną, wiązano przypadki istotnej depresji oddechowej. Wśród osób uzależnionych od narkotyków stwierdzono szereg zgonów po podaniu dożylnie buprenorfiny, zwykle jednocześnie z benzodiazepinami. Dodatkowo opisywano zgony związane z przedawkowaniem etanolu i benzodiazepiny w skojarzeniu z buprenorfiną.

Ponieważ inhibitory CYP3A4 mogą zwiększać stężenie buprenorfiny (patrz punkt 4.5), u pacjentów już leczonych inhibitorami CYP3A4, należy ostrożnie dostosować dawkę Norspan, ponieważ zmniejszona dawka może wystarczać tym pacjentom.

Nie zaleca się stosowania leku Norspan do znieczulenia we wczesnym okresie pooperacyjnym lub w innych sytuacjach charakteryzujących się wąskim indeksem terapeutycznym lub w przypadku szybko zmieniającego się zapotrzebowania na leczenie przeciwbólowe.

Kontrolowane badania na ludziach i zwierzętach wskazują na to, że buprenorfina wykazuje niższy potencjał uzależniający niż leki przeciwbólowe z grupy czystych agonistów. U ludzi stosujących buprenorfinę obserwowano ograniczone działania euforogenne. Może to prowadzić do nadużywania leku, w związku z czym należy zachowywać ostrożność w przypadku przepisywania leku pacjentom, którzy nadużywali lub których podejrzewa się o nadużywanie leków w przeszłości lub nadużywanie alkoholu lub u których podejrzewa się poważną chorobę psychiczną.

Podobnie jak w przypadku wszystkich opioidów, długotrwałe stosowanie buprenorfiny może doprowadzić do rozwinięcia się uzależnienia fizycznego. W przypadku wystąpienia zespołu z odstawienia ma on na ogół charakter łagodny, rozpoczyna się po 2 dniach i może trwać do 2 tygodni. Do objawów odstawiennych należą: pobudzenie ruchowe, lęk, nerwowość, bezsenność, hiperkinezy, drżenia i zaburzenia żołądka i jelit.

Produktu Norspan nie należy stosować w wyższych dawkach niż zalecane.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Produktu Norspan nie należy stosować jednocześnie z inhibitorami MAO lub u pacjentów, którzy otrzymywali leki z grupy inhibitorów MAO w ciągu poprzednich dwóch tygodni (patrz punkt 4.3).

Wpływ innych substancji czynnych na farmakokinetykę buprenorfiny:

Buprenorfina jest przede wszystkim metabolizowana poprzez sprzężanie z kwasem glukuronowym, a w mniejszym stopniu (w około 30%) przez izoenzym CYP3A4. Jednoczesne leczenie inhibitorami izoenzymu CYP3A4 może prowadzić do zwiększenia stężenia buprenorfiny w osoczu, z równoczesnym zwiększeniem jej skuteczności.

Badania z inhibitorem CYP3A4 ketokonazolem nie stwierdzono istotnego klinicznie zwiększenia średniego maksymalnego stężenia buprenorfiny (C_{max}) lub pola pod krzywą zmian stężenia buprenorfiny w czasie (AUC) po zastosowaniu produktu Norspan jednocześnie z ketokonazolem w porównaniu do zastosowania produktu Norspan w monoterapii.

Nie badano interakcji pomiędzy buprenorfiną a induktorami izoenzymu CYP3A4. Jednoczesne podawanie produktu Norspan i induktorów enzymatycznych (np. fenobarbitalu, karbamazepiny, fenytoiny i ryfampicyny) może prowadzić do zwiększenia klirensu leku, co może spowodować zmniejszenie jego skuteczności.

Zmniejszenie przepływu krwi przez wątrobę powodowane przez niektóre leki stosowane do znieczulenia ogólnego (np. halotan) i inne produkty lecznicze może doprowadzić do zmniejszenia szybkości eliminacji buprenorfiny przez wątrobę.

Interakcje farmakodynamiczne:

Produkt Norspan należy stosować ostrożnie w połączeniu z następującymi lekami:

Inne leki powodujące depresję ośrodkowego układu nerwowego: inne pochodne opioidów (leki przeciwbólowe i przeciwkaszlowe zawierające np. morfinę, dekstropropoksyfen, kodeinę, dekstrometorfan lub noskapinę). Niektóre leki przeciwdepresyjne, antagoniści receptorów H1 o działaniu uspokajającym, alkohol, leki przeciwłękowe, neuroleptyki, klonidyna i pokrewne substancje. Łączenie buprenorfiny z tymi lekami wiąże się z nasileniem działania depresyjnego na OUN. Benzodiazepiny: To połączenie może doprowadzić do nasilenia depresji oddechowej pochodzenia ośrodkowego (patrz punkt 4.4).

W typowych dawkach przeciwbólowych buprenorfina opisana jest jako czysty agonista receptorów μ . W badaniach klinicznych z produktem Norspan, pacjentów stosujących wcześniej opioidy o właściwościach pełnego agonisty receptorów μ (w dawce dobowej 90 mg morfiny doustnej lub dawce równoważnej innego opioidu) przestawiono na leczenie produktem Norspan. Nie stwierdzono przypadków wystąpienia zespołu abstynencji w trakcie ww. zmiany leków (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak lub ograniczona ilość danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Norspan u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Pod koniec ciąży duże dawki buprenorfiny, nawet podawane przez krótki okres, mogą powodować depresję oddechową u noworodka. Długotrwałe podawanie buprenorfiny podczas ciąży może wywołać noworodkowy zespół odstawienny.

Dlatego nie należy stosować produktu Norspan u kobiet w ciąży oraz kobiet w wieku rozrodczym, a które nie stosują skutecznej antykoncepcji.

Karmienie piersią

Buprenorfina przenika do mleka ludzkiego. Badania na szczurach wykazały, że buprenorfina może hamować laktację. Dostępne dane farmakodynamiczne i toksykologiczne pokazały przenikanie buprenorfiny do mleka zwierząt (patrz punkt 5.3). Dlatego stosowanie produktu Norspan jest przeciwwskazane w trakcie laktacji.

Płodność

Brak dostępnych danych na temat wpływu buprenorfiny na płodność. Nie zaobserwowano wpływu na parametry rozrodcze samców i samic szczurów w badaniu płodności i wczesnego rozwoju embrionalnego (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Produkt Norspan wywiera istotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Produkt Norspan, nawet stosowany zgodnie z zaleceniami, może zaburzać reakcje pacjenta wpływając niekorzystnie na bezpieczeństwo prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Dotyczy to zwłaszcza okresu inicjowania leczenia oraz stosowania leku jednocześnie z innymi substancjami o działaniu ośrodkowym, w tym z alkoholem lub z lekami przeciwłękowymi, uspokajającymi lub nasennymi. Lekarz powinien przekazać pacjentowi indywidualne zalecenia. Ogólny zakaz prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu może nie obowiązywać w przypadku stosowania stabilnej dawki.

Pacjenci, których dotyczą powyższe ograniczenia i doświadczyli działań niepożądanych (takich jak: zawroty głowy, senność, zaburzenia widzenia) na przykład na początku leczenia lub w okresie zwiększania dawki, nie powinni prowadzić pojazdów mechanicznych ani obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu. Zakaz ten obowiązuje również w ciągu 24 godzin po zdjęciu plastra.

4.8 Działania niepożądane

Ciężkie działania niepożądane, które mogą się wiązać z leczeniem produktem Norspan podczas stosowania klinicznego, są podobne do obserwowanych podczas stosowania innych opioidowych leków przeciwbólowych, co dotyczy np. depresji oddechowej (zwłaszcza podczas stosowania z innymi lekami o działaniu depresyjnym na OUN) i niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4).

Występowały następujące działania niepożądane:

Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	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 ($< 1/10\ 000$)	Nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość	reakcje anafilaktyczne		reakcje anafilaktoidalne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		jadłowstręt		odwodnienie		
Zaburzenia psychiczne		splątanie, depresja, bezsenność, nerwowość, lęk	chwiejność emocjonalna, zaburzenia snu, niepokój ruchowy, pobudzenie, nastrój euforyczny, omamy, osłabienie popędu płciowego, koszmary senne, agresja	zaburzenia psychotyczne	uzależnienie od leku, wahania nastroju	depersonalizacja
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy, nieukładowe zawroty głowy, senność	drżenia	sedacja, zaburzenia smaku, dyzartria, niedoczulica, zaburzenia pamięci, migrena, omdlenie, zaburzenia koordynacji, zaburzenia koncentracji,	zaburzenia równowagi, zaburzenia mowy	mimowolne skurcze mięśni	drgawki

			parestezje			
Zaburzenia oka			suchość oka, niewyraźne widzenie	zaburzenia widzenia, obrzęk powiek, zwężenie źrenic		
Zaburzenia ucha i błędnika			szum w uszach, układowe zawroty głowy pochodzenia błędnikowego		ból ucha	
Zaburzenia serca			kołatanie serca, tachykardia	dławica piersiowa		
Zaburzenia naczyniowe			obniżenie ciśnienia tętniczego, zapaść naczyniowa, nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca	rozszerzenie naczyń, hipotonia ortostatyczna		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność	kaszel, świszczący oddech, czkawka	depresja oddechowa, niewydolność oddechowa, nasilenie astmy, hiperwentylacja, nieżyt nosa		
Zaburzenia żołądka i jelit	zaparcia, nudności, wymioty	ból brzucha, biegunka, objawy dyspeptyczne, suchość w jamie ustnej	wzdęcia z oddawaniem wiatrów	zaburzenia połykania, niedrożność jelit		zapalenie uchyłków
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						kolka żółciowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd, rumień	wysypka, pocenie się, osutki skórne	sucha skóra, pokrzywka, kontaktowe zapalenie skóry	obrzęk twarzy	krosty, pęcherze	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		osłabienie mięśni	bóle mięśni, kurcze mięśni			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Nietrzymanie moczu, zatrzymanie moczu, trudności w oddawaniu moczu			

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				zaburzenia wzroku, zaburzenia seksualne		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	reakcja w miejscu nałożenia plastra ¹	zmęczenie, osłabienie, obrzęk obwodowy	zmęczenie, gorączka, sztywność mięśniowa, obrzęk, objawy odstawiennne, zapalenie skóry w miejscu nałożenia plastra*, ból w klatce piersiowej	objawy grypopopochodne		Noworodkowy zespół odstawienny
Badania diagnostyczne			zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zmniejszenie masy ciała			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			uraz w wyniku wypadku, upadek			

* W niektórych przypadkach występowały opóźnione miejscowe odczyny alergiczne z zaznaczonymi objawami zapalenia. W takiej sytuacji należy przerwać leczenie produktem Norspan.

¹ Zawiera rumień w miejscu podania, obrzęk w miejscu podania, świąd w miejscu zastosowania, wysypka w miejscu nałożenia plastra.

Buprenorfina charakteryzuje się małym ryzykiem rozwoju uzależnienia fizycznego. Po odstawieniu produktu Norspan wystąpienie objawów odstawienia jest mało prawdopodobne. Może to się wiązać z bardzo wolną dysocjacją buprenorfiny z wiązań z receptorami opioidowymi i ze stopniowym zmniejszaniem się stężenia buprenorfiny w osoczu (na ogół w ciągu 30 godzin po zdjęciu ostatniego plastra). Jednak nie można zupełnie wykluczyć możliwości wystąpienia objawów odstawienia, podobnych do występujących po odstawieniu innych opioidów, po długotrwałym stosowaniu produktu Norspan. Do objawów tych należą: pobudzenie, lęk, nerwowość, bezsenność, hiperkinezy, drżenia i zaburzenia żołądka i jelit.

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

Objawy:

Należy się spodziewać wystąpienia objawów podobnych do stwierdzanych po przedawkowaniu innych leków przeciwbólowych o działaniu ośrodkowym. Do objawów tych należą: depresja oddechowa, nadmierne uspokojenie, senność, nudności, wymioty, zapaść sercowo naczyniowa i zauważalne zwężenie źrenic.

Leczenie:

Usunąć wszelkie plastry ze skóry pacjenta. Zapewnić i utrzymać drożność dróg oddechowych, jeśli to wskazane - rozpocząć oddech wspomagany lub kontrolowany oraz utrzymać prawidłową temperaturę ciała i bilans płynów. W razie konieczności podawać tlen, płyny dożylnie, leki wazopresyjne i stosować innego rodzaju leczenie podtrzymujące czynności życiowe.

Podanie swoistego antagonisty receptorów opioidowych, np. naloksonu, może odwrócić działanie buprenorfiny chociaż nalokson może być mniej skuteczny w odwracaniu efektów działania buprenorfiny niż innych opioidowych agonistów receptorów μ . Leczenie poprzez ciągłe podawanie naloksonu należy zaczynać od zwykle stosowanych dawek, ale mogą być wymagane wysokie dawki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbólowe, opioidy; Kod ATC: N02 AE01

Buprenorfina jest częściowym agonistą opioidowym, działającym na receptor opioidowy μ . Wywiera również działanie antagonistyczne na receptor opioidowy kappa.

Skuteczność kliniczna leku stosowanego do 12 tygodni u pacjentów z bólem nienowotworowym o różnej etiologii została wykazana w siedmiu kluczowych badaniach fazy III. U pacjentów z bólem krzyża i chorobą zwyrodnieniową stawów włączonych do badania występował ból umiarkowany do silnego krzyża. Norspan wykazał klinicznie znaczące obniżenie wyników pomiaru natężenia poziomu bólu (o ok. 3 punkty w skali BS-11) oraz znacząco skuteczniejszą kontrolę bólu w porównaniu z placebo.

Długoterminowe, otwarte badanie rozszerzone (n=384) również zostało przeprowadzone z udziałem pacjentów z bólem nienowotworowym. Stosując terapię przewlekłą u 63% pacjentów uzyskano kontrolę bólu przez okres 6 miesięcy, u 39% pacjentów przez 12 miesięcy, u 13% pacjentów przez 18 miesięcy i u 6% pacjentów przez 21 miesięcy. Około 17% pacjentów zostało ustabilizowanych przy dawce 5 mg, 35% na dawce 10 mg oraz 48% na dawce 20 mg.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Istnieją dane, które dowodzą, że lek podlega krążeniu wątrobowo-jelitowemu.

Badania na samicach szczyrzych ciężarnych i nie ciężarnych wykazały, że buprenorfina przechodzi przez barierę krew-mózg i barierę łożyskową. Stężenie osiągnięte przez lek (który zawierał wyłącznie buprenorfinę w postaci niezmienionej) w mózgu po podaniu pozajelitowym było 2 do 3 razy większe niż po podaniu doustnym. Po podaniu domięśniowym lub doustnym buprenorfina pozornie kumuluje się w świetle przewodu pokarmowego płodu – prawdopodobnie wskutek wydalania z żółcią, ze względu na niepełny rozwój krążenia wątrobowo-jelitowego na tym etapie życia.

Każdy plaster zapewnia stałe uwalnianie buprenorfiny przez maksymalnie siedem dni. Lek osiąga stan równowagi podczas pierwszego zastosowania plastra. Po usunięciu plastra stężenie buprenorfiny zmniejsza się z szybkością około 50% w ciągu 12 godzin (zakres 10 do 24 h).

Wchłanianie:

Po zastosowaniu produktu Norspan, buprenorfina dyfunduje z plastra przez skórę. W klinicznych badaniach farmakologicznych średni czas uzyskania wykrywalnego stężenia buprenorfiny (25 pikogramów/ml) po zastosowaniu produktu Norspan 10 mikrogramów/godzinę wynosił około 17 godzin. Analiza pozostałości buprenorfiny w plastrach po 7 dniach stosowania wykazała, że do organizmu uwolniło się 15% całkowitej, pierwotnie zawartej w nich dawki. Badanie dostępności biologicznej leku w porównaniu do podania dożylnego potwierdziło, że ta ilość ulega wchłonięciu do krążenia ogólnego. Stężenie buprenorfiny utrzymuje się na względnie stałym poziomie w trakcie 7 dni noszenia plastra.

Miejsce zastosowania:

W badaniu na zdrowych osobnikach wykazano, że parametry farmakokinetyczne buprenorfiny dostarczanej do organizmu z produktu Norspan są podobne, gdy plaster zostaje naklejony na górną, zewnętrzną część ramienia, górną część klatki piersiowej, górną część pleców lub powierzchnię boczną klatki piersiowej (w linii pachowej środkowej, w V przestrzeni międzyżebrowej). Wchłanianie jest w pewnym stopniu zmienne w zależności od miejsca zastosowania i całkowity wpływ leku na organizm jest co najwyżej o około 26% większy, gdy plaster przyklei się w górnej części pleców w porównaniu do powierzchni bocznej klatki piersiowej.

W badaniu na zdrowych osobnikach otrzymujących produkt Norspan przyklejany wielokrotnie w tym samym miejscu stwierdzono niemal podwojenie całkowitego wpływu leku na organizm, z zastosowaniem 14 dni odpoczynku. Z tego powodu zaleca się rotację miejsca stosowania produktu. W okresie 3 do 4 tygodni nie należy przyklejać nowego plastra w tym samym miejscu na skórze.

W badaniu na zdrowych osobnikach przyłożenie termoforu bezpośrednio na plaster powodowało przemijające zwiększenie stężenia buprenorfiny we krwi o 26 do 55%. Stężenie to powróciło do normy w ciągu 5 godzin od usunięcia źródła ciepła. Z tego powodu nie zaleca się przykładania bezpośrednio do plastra bezpośrednich źródeł ciepła, takich jak butelki z gorącą wodą, termofory lub koce elektryczne. Przyłożenie termoforu natychmiast po zdjęciu systemu transdermalnego Norspan do miejsca jego dotychczasowego przyklejenia nie powodowało zmiany wchłaniania leku z ilości odłożonej w skórze.

Dystrybucja:

Buprenorfina wiąże się z białkami osocza w około 96%.

Badania nad dożylnym stosowaniem buprenorfiny wykazały, że lek cechuje się znaczną objętością dystrybucji, co oznacza szeroko zakrojoną dystrybucję buprenorfiny w organizmie. W badaniu nad dożylnym stosowaniem buprenorfiny u zdrowych osobników objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosiła 430 l, co wynika ze znacznej objętości dystrybucji i lipofilności substancji czynnej. Po podaniu dożylnym buprenorfina i jej metabolity przenikają do żółci i w ciągu kilku minut ulegają dystrybucji do płynu mózgowo-rdzeniowego. Wydaje się, że stężenie buprenorfiny w tym płynie wynosi około 15 do 25% równocześnie stwierdzanego stężenia w osoczu.

Transformacja biologiczna i eliminacja:

Metabolizm buprenorfiny w skórze po zastosowaniu produktu Norspan jest pomijalny. Po zastosowaniu przezskórnym buprenorfina jest eliminowana z organizmu za pośrednictwem metabolizmu wątrobowego, z późniejszym wydalaniem z żółcią i wydalaniem przez nerki rozpuszczalnych metabolitów. Metabolizm wątrobowy za pośrednictwem izoenzymów CYP3A4 i UGT1A1/1A3 prowadzi do powstania dwóch podstawowych metabolitów, odpowiednio norbuprenorfiny i 3-O-glukuronianu buprenorfiny. Norbuprenorfina ulega sprzężeniu z kwasem glukuronowym przed eliminacją. Buprenorfina ulega również eliminacji z kałem. W badaniu obejmującym pacjentów po zabiegach chirurgicznych wykazano, że całkowita szybkość eliminacji buprenorfiny wynosi około 55 l/godz.

Norbuprenorfina jest jedynym czynnym metabolitem buprenorfiny.

Wpływ buprenorfiny na farmakokinetykę innych substancji czynnych:

Na podstawie badań *in vitro* na ludzkich mikrosomach i hepatocytach stwierdzono, że buprenorfina nie może hamować metabolizmu katalizowanego przez izoenzymy cytochromu CYP450, CYP1A2, CYP2A6 i CYP3A4 w stężeniu uzyskiwanym podczas stosowania produktu Norspan, system transdermalny, plaster 20µg/h. Nie badano wpływu na metabolizm katalizowany przez izoenzymy CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność mająca wpływ na reprodukcję i rozwój

Nie zaobserwowano wpływu na płodność i ogólne zdolności rozrodcze zaobserwowano u szczurów leczonych buprenorfiną. W badaniach toksyczności rozwoju zarodka i płodu prowadzonych na szczurach i królikach z zastosowaniem buprenorfiny nie obserwowano działań toksycznych u zarodka i płodu. W prenatalnych i poporodowych badaniach toksycznego wpływu buprenorfiny na rozwój szczurów, zaobserwowano śmiertelność młodych, zmniejszenie masy ciała oraz jednocześnie zmniejszenie konsumpcji pokarmu przez matki i wystąpienie u nich objawów klinicznych.

Genotoksyczność

Standardowy zestaw badań genotoksyczności wskazywał na to, że buprenorfina nie jest genotoksyczna.

Kancerogenność

W długotrwałych badaniach na szczurach i myszach nie stwierdzono właściwości rakotwórczych leku, które byłyby istotne dla ludzi.

Toksyczność układowa i skórna

W badaniach toksyczności na szczurach, królikach, świnkach morskich, psach i świnkach karłowatych produkt Norspan podawany jednorazowo i w wielokrotnych dawkach powodował występowanie jedynie minimalnych lub nie powodował występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych, przy czym u wszystkich badanych gatunków obserwowano podrażnienie skóry.

Dostępne dane toksykologiczne nie wskazują na to, aby substancje pomocnicze zawarte w systemie transdermalnym wywierały działanie uczulające.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Warstwa przylepna (zawierająca buprenorfinę):

[(Z)-oktadeka-9-en-1-ylu] (oleinian oleilowy),

Powidon K90,

kwasy 4-oksopentanowy, (Kwas lewulinowy),

Poli[kwas akrylowy-ko-akrylan butylu-ko-akrylan (2-etyloheksylu)-ko-octan winylu] usieciowany (5:15:75:5) (DuroTak 387-2054).

Warstwa przylepna (bez buprenorfiny):

Poli[kwas akrylowy-ko-akrylan butylu-ko-akrylan (2-etyloheksylu)-ko-octan winylu] niesieciowany (5:15:75:5) (DuroTak 387-2051).

Folia rozdzielająca pomiędzy warstwami adhezyjnymi, tj. pomiędzy warstwą zawierającą buprenorfinę i warstwą niezawierającą buprenorfiny:

Polietylenu tereftalan – folia.

Warstwa zabezpieczająca:
Polietylenu tereftalan – osłonka

Osłonka zabezpieczająca (z przodu plastra, przykrywająca warstwę przylepną zawierającą buprenorfinę) (należy ją usunąć przed przyklejeniem plastra):
Polietylenu tereftalan – folia, silikonizowana, pokryta po jednej stronie folią aluminiową.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata

6.3 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Szczelnie zamknięta saszetka, złożona z identycznej górnej i dolnej warstwy termozgrzewalnego laminatu, składająca się (w kolejności od zewnątrz do wewnątrz) z warstw: papier/LDPE/Aluminium/surlyn w tekturowym pudełku.
Wielkości opakowań: 1, 2, 3, 4, 5, 8,10,12 plastrów przezskórnych.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Plastra nie należy używać w przypadku naruszenia szczelności torebki.

Usuwanie po użyciu:

Po zmianie plastra zużyty plaster należy usunąć, złożyć go warstwą adhezyjną do wewnątrz i bezpiecznie wyrzucić w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mundipharma A/S
Frydenlundsvej 30
DK-2950 Vedbæk
Dania

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

Norspan 5 µg/h: 18436
Norspan 10 µg/h: 18437
Norspan 20 µg/h: 18438

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7 lipca 2011 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 listopada 2011r.

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

15.05.2017