

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Norfinox, 35 mikrogramów/godzinę, system transdermalny, plaster

Norfinox, 52,5 mikrograma/godzinę, system transdermalny, plaster

Norfinox, 70 mikrogramów/godzinę, system transdermalny, plaster

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Norfinox, 35 mikrogramów/godzinę

Każdy system transdermalny zawiera 20 mg buprenorfiny (*Buprenorphinum*)

Powierzchnia zawierająca substancję czynną: 25 cm².

Nominalna szybkość uwalniania: 35 mikrogramów buprenorfiny na godzinę.

Norfinox, 52,5 mikrograma/godzinę

Każdy system transdermalny zawiera 30 mg buprenorfiny (*Buprenorphinum*)

Powierzchnia zawierająca substancję czynną: 37,5 cm².

Nominalna szybkość uwalniania: 52,5 mikrograma buprenorfiny na godzinę (w ciągu 96 godzin).

Norfinox, 70 mikrogramów/godzinę

Każdy system transdermalny zawiera 40 mg buprenorfiny (*Buprenorphinum*)

Powierzchnia zawierająca substancję czynną: 50 cm².

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, plaster

Produkt leczniczy składa się z zawierającego substancję czynną systemu transdermalnego, plastra oraz większego od niego bladeżółtawo-brązowego plastra niezawierającego substancji czynnej. System transdermalny ma kształt prostokątny o zaokrąglonych brzegach. Na plastrach znajduje się nadruk:

Buprenorphinum 35 µg/h

Buprenorphinum 52,5 µg/h

Buprenorphinum 70 µg/h

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ból nowotworowy o średnim i dużym nasileniu i ból o dużym nasileniu, który nie ustępuje po zastosowaniu nieopiodowych leków przeciwbólowych.

Norfinox nie jest odpowiedni do leczenia ostrego bólu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Pacjenci w wieku powyżej 18 lat

Dawkę należy dostosować do stanu pacjenta (nasilenie bólu, dokuczliwość bólu, indywidualna

reakcja). Należy stosować najmniejszą możliwą dawkę zapewniającą skuteczne złagodzenie bólu. Do tego celu dostępne są trzy systemy transdermalne, plastry o różnej mocy: Norfinox 35 mikrogramów/godzinę, Norfinox 52,5 mikrograma/godzinę oraz Norfinox 70 mikrogramów/godzinę.

Ustalenie dawki początkowej

U pacjentów, u których nie stosowano wcześniej żadnych leków przeciwbólowych, leczenie należy rozpocząć od systemu transdermalnego, plastra o najmniejszej mocy (35 mikrogramów buprenorfiny na godzinę). U pacjentów, którzy otrzymywali uprzednio leki zaliczane przez WHO do I stopnia (leki nieopioიდowe) do II stopnia (słabe opioidy) drabiny analgetycznej, leczenie także należy rozpocząć od buprenorfiny 35 mikrogramów/godzinę. Zgodnie z zaleceniami WHO, stosowanie nieopioიდowych leków przeciwbólowych można kontynuować w zależności od ogólnego stanu klinicznego pacjenta.

Podczas zamiany produktu leczniczego przeciwbólowego należącego do III stopnia drabiny analgetycznej (silne opioidy) na produkt leczniczy Norfinox oraz wyboru początkowej mocy systemu transdermalnego, należy w celu uniknięcia nawrotu bólu uwzględnić rodzaj wcześniej stosowanego produktu leczniczego, sposób jego podawania i średnią dawkę dobową. Zasadniczo zaleca się stopniowe, indywidualne zwiększanie dawki, rozpoczynając leczenie systemem transdermalnym o najmniejszej mocy (Norfinox 35 mikrogramów/godzinę). Doświadczenie kliniczne wykazało, że u pacjentów leczonych uprzednio dużymi dawkami silnie działających opioidów (odpowiadających około 120 mg podawanej doustnie morfiny na dobę) można rozpocząć leczenie od większej dawki zawartej w systemie transdermalnym (patrz także punkt 5.1).

W celu umożliwienia indywidualnego dostosowania dawkowania w odpowiednim czasie podczas stopniowego zwiększania dawki, należy stosować dodatkowo produkty przeciwbólne o natychmiastowym uwalnianiu.

Konieczną moc produktu leczniczego Norfinox należy dostosowywać indywidualnie do potrzeb pacjenta i regularnie ją weryfikować.

Po zastosowaniu po raz pierwszy systemu transdermalnego z buprenorfiną stężenie buprenorfiny w surowicy zwiększa się powoli zarówno u pacjentów leczonych, jak i nieleczonych uprzednio przeciwbólowymi produktami leczniczymi. Dlatego w pierwszej fazie leczenia nie należy oczekiwać szybkiego efektu terapeutycznego, a pierwszej oceny działania przeciwbólowego należy dokonać po 24 godzinach.

Stosowany wcześniej przeciwbólony produkt leczniczy (z wyjątkiem systemów transdermalnych zawierających opioidy) należy podawać w tej samej dawce przez pierwsze 12 godzin po zmianie na system transdermalny Norfinox, a przez następne 12 godzin stosować w razie konieczności krótko działający odpowiedni lek przeciwbólony.

Ustalenie dawki i leczenie podtrzymujące

System transdermalny Norfinox należy zmienić najpóźniej po 96 godzinach (4 doby). Dla wygodniejszego stosowania system transdermalny można zmieniać dwa razy w tygodniu, w regularnych odstępach czasu, np. w poniedziałki rano i czwartki wieczorem. Dawkę należy ustalać indywidualnie aż do uzyskania skutecznego działania przeciwbólowego. Jeśli pod koniec okresu stosowania pierwszego systemu transdermalnego działanie przeciwbólone jest niewystarczające, dawkę można zwiększyć albo przez zastosowanie dodatkowego plastra o tej samej mocy, albo zamianę na system transdermalny o większej mocy. Niezależnie od ich mocy, jednocześnie można zastosować nie więcej niż dwa systemy transdermalne.

Przed zastosowaniem buprenorfiny w kolejnej mocy należy wziąć pod uwagę całkowitą dawkę opioidów podawanych jako uzupełnienie wcześniejszej terapii systemem transdermalnym w mniejszej dawce, tj. ocenić całkowitą potrzebną dawkę opioidów i dostosować odpowiednio dawkowanie. Pacjenci wymagający dodatkowych leków przeciwbólowych (np. w razie bólu przebijającego) w trakcie leczenia podtrzymującego systemem transdermalnym mogą przyjmować podjęzykowo co 24 godziny np. jedną lub dwie tabletki buprenorfiny po 0,2 mg. Jeśli konieczne jest regularne

stosowanie dodatkowo 0,4 do 0,6 mg buprenorfiny w postaci tabletek podjęzykowych, należy zastosować system transdermalny o większej mocy.

Czas trwania leczenia

Produktu leczniczego Norfinox nie należy w żadnym wypadku stosować dłużej niż to absolutnie konieczne. Jeśli ze względu na rodzaj i nasilenie choroby konieczne jest długotrwałe leczenie bólu buprenorfiną, należy uważnie i regularnie kontrolować stan pacjenta (robiąc w razie konieczności przerwy w leczeniu) w celu ustalenia, czy niezbędne jest dalsze leczenie i jak długo powinno ono trwać.

Przerwanie stosowania produktu leczniczego Norfinox

Po zdjęciu systemu transdermalnego stężenie buprenorfiny w surowicy zmniejsza się stopniowo, więc działanie przeciwbólowe utrzymuje się przez pewien czas. Należy to brać pod uwagę, jeśli po stosowaniu produktu Norfinox zastosowany będzie inny produkt leczniczy zawierający opioidy. Zgodnie z ogólną zasadą nie należy stosować kolejnych produktów leczniczych zawierających opioidy w ciągu 24 godzin od zdjęcia plastra Norfinox. Obecnie dostępne są ograniczone dane dotyczące dawki początkowej innych opioidów stosowanych po zakończeniu stosowania produktu leczniczego Norfinox.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Modyfikacja dawki buprenorfiny u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna.

Zaburzenia czynności nerek

Ponieważ niewydolność nerek nie zmienia farmakokinetyki buprenorfiny, może być ona stosowana u pacjentów z niewydolnością nerek, w tym u pacjentów dializowanych.

Zaburzenia czynności wątroby

Buprenorfina jest metabolizowana w wątrobie. Zaburzenia czynności wątroby mogą wpływać na nasilenie i czas działania buprenorfiny. Dlatego podczas stosowania systemów transdermalnych z buprenorfiną należy uważnie monitorować stan pacjentów z niewydolnością wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Norfinox u pacjentów w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak badań w tej grupie wiekowej.

Sposób stosowania

Podanie przezskórne.

System transdermalny Norfinox należy stosować na płaski obszar niepodrażnionej, czystej, nieowłosionej skóry, bez rozległych zbliznowaceń. Preferowane miejsca na górnej części ciała to: górna część pleców i okolica podobojczykowa klatki piersiowej. Włosy na skórze w planowanym miejscu naklejenia należy usunąć nożyczkami (nie golić). Jeśli skóra wymaga oczyszczenia, należy umyć ją wodą. Nie należy używać mydła ani innych środków myjących. Należy unikać stosowania środków pielęgnujących skórę, które mogłyby zaburzyć przyczepność plastra w miejscu aplikacji.

Przed naklejeniem plastra skóra musi być dokładnie osuszona. Plaster należy nakładać bezpośrednio po wyjęciu z saszetki. Po wyjęciu plastra z saszetki i zdjęciu folii ochronnej należy nałożyć plaster na skórę i mocno przyciskać go dłonią przez około 30 sekund. Plaster nie będzie naruszony podczas kąpieli, natrysku lub pływania.

System transdermalny Norfinox należy nosić maksymalnie przez 4 dni. Po zdjęciu plastra kolejny należy nałożyć w innym miejscu. Należy zachować co najmniej tygodniowy odstęp przed nałożeniem plastra w tym samym miejscu.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Uzależnienie od opioidów i leczenie narkotykowego zespołu odstawienia.
- Stany z istniejącą lub zagrażającą niewydolnością oddechową.
- Przyjmowanie inhibitorów MAO obecnie lub w ciągu ostatnich 2 tygodni (patrz punkt 4.5).
- Miastenia (*myastenia gravis*).
- Majaczenie alkoholowe (*delirium tremens*).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jeśli nie ma możliwości zastosowania wentylacji mechanicznej, buprenorfinę należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z ostrym zatruciem alkoholem, zaburzeniami drgawkowymi, urazami głowy, we wstrząsie, z zaburzeniami świadomości o nieznannej etiologii, ze zwiększonym ciśnieniem śródczaszkowym.

Buprenorfina sporadycznie powoduje zahamowanie czynności oddechowej, dlatego należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami oddychania lub otrzymujących produkty lecznicze, które mogą powodować zaburzenia oddychania.

Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem produktów leczniczych o działaniu sedatywnym, takich jak benzodiazepiny lub produkty pokrewne

Jednoczesne stosowanie buprenorfiny i produktów leczniczych o działaniu sedatywnym, takich jak benzodiazepiny lub substancje pokrewne, może spowodować sedację, zahamowanie czynności oddechowej, śpiączkę i zgon. Z uwagi na zagrożenia, podawanie buprenorfiny razem z tymi sedatywnymi produktami leczniczymi należy ograniczyć do pacjentów, u których zastosowanie innych opcji terapeutycznych nie jest możliwe. W razie podjęcia decyzji o takim leczeniu skojarzonym należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę buprenorfiny i możliwie najkrótszy czas leczenia skojarzonego.

Należy uważnie kontrolować, czy u pacjenta nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy zahamowania czynności oddechowej i sedacji. W związku z tym zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów o konieczności zwrócenia uwagi na te objawy (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia oddychania związane ze snem

Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania związane ze snem, w tym centralny bezdech senny (CBS) i hipoksemię związaną ze snem. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko wystąpienia CBS w sposób zależny od dawki. U pacjentów, u których występują CBS, należy rozważyć zmniejszenie całkowitej dawki opioidów.

Zespół serotoninowy

Jednoczesne podawanie buprenorfiny i innych leków serotonergicznymi, takich jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, może prowadzić do zespołu serotoninowego, choroby mogącej zagrażać życiu (patrz punkt 4.5).

Jeśli jednoczesne przyjmowanie innych leków serotonergicznymi jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia i podczas zwiększania dawki.

Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego, niestabilność autonomiczną, zaburzenia nerwowo-mięśniowe lub objawy dotyczące układu pokarmowego.

Jeśli podejrzewa się występowanie zespołu serotoninowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia, w zależności od nasilenia objawów.

Buprenorfina ma znacznie mniejszy potencjał uzależniający niż opioidy będące czystymi agonistami. Podczas badań klinicznych u zdrowych ochotników i u pacjentów otrzymujących buprenorfinę nie

obserwowano reakcji z odstawienia. Jednak po długotrwałym stosowaniu buprenorfiny nie można wykluczyć możliwości wystąpienia reakcji z odstawienia, podobnych do występujących po odstawieniu innych opioidów (patrz punkt 4.8). Do objawów tych należą: pobudzenie, niepokój, nerwowość, bezsenność, nadmierna aktywność ruchowa, drżenie i zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

U pacjentów nadużywających opioidów zamiana na buprenorfinę może zapobiegać reakcjom z odstawienia. Ponieważ odnotowano przypadki nadużywania buprenorfiny, dlatego należy zachować szczególną ostrożność przy przepisaniu produktu leczniczego pacjentom z podejrzeniem uzależnienia od leków.

Buprenorfina metabolizowana jest w wątrobie. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby możliwa jest zmiana siły i czasu działania buprenorfiny. Pacjentów tych należy dokładnie obserwować podczas stosowania buprenorfiny.

Pacjenci z gorączką i (lub) narażeni na zewnętrzne źródła ciepła

Gorączka i wysoka temperatura otoczenia mogą zwiększać przenikanie produktu przez skórę, co teoretycznie może spowodować zwiększenie stężenia buprenorfiny w surowicy podczas jej stosowania. Dlatego podczas leczenia buprenorfiną pacjentów gorączkujących lub o temperaturze skóry zwiększonej z innych powodów należy brać pod uwagę możliwość nasilenia działania opioidu. Systemu transdermalnego nie należy narażać na działanie wysokiej temperatury (np. sauna, promieniowanie podczerwone).

Należy poinformować sportowców, że buprenorfina może dawać dodatnią reakcję w kontrolnych badaniach antydopingowych. Stosowanie produktu Norfinox jako środka dopingującego może stanowić zagrożenie dla zdrowia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podczas stosowania inhibitorów MAO w ciągu 14 dni poprzedzających podanie opioidu - petydyny, obserwowano zagrażające życiu interakcje wpływające na ośrodkowy układ nerwowy oraz czynność oddechową i sercowo-naczyniową. Nie można wykluczyć takich samych interakcji między inhibitorami MAO i buprenorfiną (patrz punkt 4.3).

Buprenorfinę należy stosować ostrożnie w przypadku jednoczesnego podawania serotonergicznych produktów leczniczych, takich jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, ponieważ zwiększają one ryzyko zespołu serotoninowego, choroby mogącej zagrażać życiu (patrz punkt 4.4).

Podczas jednoczesnego stosowania buprenorfiny z innymi opioidami, lekami znieczulającymi, nasennymi, uspokajającymi (patrz niżej), przeciwdepresyjnymi, neuroleptykami i, ogólnie, wszystkimi produktami leczniczymi o działaniu hamującym czynność oddechową i ośrodkowy układ nerwowy, nasilone mogą być objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Dotyczy to również działania alkoholu.

Produkty lecznicze o działaniu sedatywnym, takie jak benzodiazepiny lub pokrewne produkty lecznicze:

Jednoczesne stosowanie opioidów i produktów leczniczych o działaniu sedatywnym, takich jak benzodiazepiny lub substancje pokrewne zwiększa ryzyko sedacji, zahamowania czynności oddechowej, śpiączki i zgonu na skutek addycyjnego działania hamującego na OUN. Należy ograniczyć dawkę oraz czas trwania leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie z inhibitorami lub induktorami izoenzymu CYP3A4 może wzmacniać (inhibitory) lub osłabiać (induktory) działanie buprenorfiny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące stosowania buprenorfiny w systemach transdermalnych u kobiet w ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane.

Duże dawki buprenorfiny stosowane pod koniec ciąży mogą powodować depresję oddechową u noworodka, nawet jeśli były stosowane przez krótki czas. Długotrwałe stosowanie buprenorfiny w ostatnim trymestrze ciąży może powodować zespół z odstawienia u noworodka.

Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Norfinox w czasie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej antykoncepcji.

Karmienie piersią

Buprenorfina przenika do mleka kobiecego. Badania na szczurach wykazały, że buprenorfina może zahamować laktację. Produktu leczniczego Norfinox nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Wpływ buprenorfiny na płodność u ludzi nie jest znany. W badaniach na zwierzętach buprenorfina nie wpływała na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Buprenorfina w systemach transdermalnych wywiera znaczący wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Nawet stosowana zgodnie z zaleceniami może zaburzać reakcje pacjenta w stopniu osłabiającym jego zdolność bezpiecznego uczestniczenia w ruchu ulicznym oraz zdolność obsługiwanie maszyn. Dotyczy to zwłaszcza początku leczenia, zmian dawki i stosowania razem z innymi substancjami działającymi ośrodkowo, w tym z alkoholem, lekami uspokajającymi i nasennymi.

Pacjenci, u których występują zawroty głowy, senność, niewyraźne lub podwójne widzenie, nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn podczas stosowania produktu leczniczego Norfinox i przez co najmniej 24 godziny po zdjęciu plastra.

Ograniczenia te nie muszą dotyczyć pacjentów, którzy stosują produkt leczniczy w stałej dawce i u których nie występują wymienione objawy.

4.8 Działania niepożądane

Poniższe działania niepożądane obserwowano podczas badań klinicznych z zastosowaniem buprenorfiny w systemach transdermalnych i w okresie po wprowadzeniu do obrotu.

Częstości określono następująco:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

bardzo rzadko ($< 1/10000$)

częstość nieznana (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.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Radko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego					Ciężkie reakcje alergiczne*	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				Utrata apetytu		
Zaburzenia psychiczne			Splątanie, zaburzenia snu, niepokój, zwłaszcza ruchowy	Działanie psychotyczne (np. omamy, lęk, koszmary senne), zmniejszenie popędu płciowego	Uzależnienie, zmiany nastroju	
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy, ból głowy	Uspokojenie polekowe (sedacja), senność	Zaburzenia koncentracji, zaburzenia mowy, drętwienie, zaburzenia równowagi, parestezje (np. odczucie klucia lub pieczenia skóry)	Drżenia pęczkowe mięśni, nieprawidłowe odczuwanie smaku	
Zaburzenia oka				Zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, obrzęk powiek	Zwężenie źrenic	
Zaburzenia ucha i błędnika					Ból ucha	
Zaburzenia naczyniowe			Zaburzenia krążenia (tj. niedociśnienie tętnicze lub, rzadko, nawet zapaść krążeniowa)	Uderzenia gorąca		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność		Zahamowanie czynności oddechowej	Hiperwentylacja, czkawka	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Wymioty, zaparcie	Suchość w jamie ustnej	Zgaga	Odruchy wymiotne	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rumień, świąd	Osutka, obfite pocenie się	Wysypka	Pokrzywka	Powstawanie krostek, pęcherzyków	Kontaktowe zapalenie skóry, Przebarwienie

						skóry w miejscu podania
Zaburzenia nerek i układu moczowego			Zatrzymanie moczu, zaburzenia oddawania moczu			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Zaburzenia wzwodu		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Obrzęki, uczucie zmęczenia	Wyczerpanie	Objawy odstawienia*, reakcje w miejscu podania	Ból w klatce piersiowej	

* patrz niżej dodatkowe informacje

W niektórych wypadkach występowały opóźnione reakcje alergiczne z widocznymi objawami zapalenia. Należy wówczas przerwać stosowanie buprenorfiny.

Stosowanie buprenorfiny wiąże się z małym ryzykiem uzależnienia. Wystąpienie objawów odstawienia po przerwaniu stosowania jest mało prawdopodobne. Przyczyną jest bardzo powolna dysocjacja buprenorfiny z receptora opioidowego i stopniowe zmniejszanie się jej stężenia w surowicy (zwykle po ponad 30 godzinach od usunięcia ostatniego plastra). Jednak po długotrwałym stosowaniu produktu nie można całkowicie wykluczyć możliwości wystąpienia objawów odstawienia podobnych do tych, które występują po odstawieniu opioidów. Do objawów tych należą: pobudzenie, uczucie lęku, nerwowość, bezsenność, nadmierna ruchliwość, drżenie 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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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 nie jest prawdopodobne ze względu na kontrolowane uwalnianie małej ilości substancji do krwi. Maksymalne stężenie buprenorfiny w surowicy po zastosowaniu leku o mocy 70 mikrogramów/godzinę jest 6 razy mniejsze niż po podaniu dożylniej dawki terapeutycznej 0,3 mg.

Objawy

Zasadniczo po przedawkowaniu buprenorfiny należy spodziewać się objawów podobnych do występujących po innych ośrodkowo działających lekach przeciwbólowych (opiodach). Są to: zahamowanie czynności ośrodka oddechowego, nadmierne uspokojenie, senność, nudności, wymioty, zapaść krążeniowa i zwężenie źrenic.

Leczenie

Stosuje się ogólnie przyjęte metody. Należy zapewnić drożność dróg oddechowych (ryzyko aspiracji!). Należy podtrzymywać oddech i czynność układu krążenia, zależnie od 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 na początku 1-2 mg w bolusie dożylnym). Po uzyskaniu odpowiedniego działania antagonistycznego zaleca się dalsze podawanie naloksonu w infuzji, w celu uzyskaniu jego stałego stężenia w osoczu. Dlatego też należy zapewnić właściwą wentylację.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: opioidowe leki przeciwbólowe, pochodne orypawiny
Kod ATC: N02AE01

Mechanizm działania

Buprenorfina jest silnym opioidem o działaniu agonistycznym na receptor μ i antagonistycznym na receptor opioidowy κ . Buprenorfina wykazuje zasadniczo cechy charakterystyczne dla morfiny, lecz ma swoje szczególnie właściwości farmakologiczne i kliniczne.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Ponadto liczne czynniki, takie jak wskazania, kliniczne zastosowanie, sposób stosowania i zmienność międzypersoniczna, mają wpływ na działanie przeciwbólowe i powinny być uwzględnione przy porównywaniu leków przeciwbólowych.

W codziennej praktyce klinicznej różne opioidy klasyfikowane są według siły działania przeciwbólowego, chociaż jest to rodzaj uproszczenia.

Względna moc buprenorfiny w różnych formach podania i w różnych sytuacjach klinicznych opisano w literaturze następująco:

- Morfina *po.*: BUP *im.*, jak 1:67-150 (dawka pojedyncza; ostry ból)
- Morfina *po.*: BUP *sl.*, jak 1: 60-100 (dawka pojedyncza, ostry ból; dawka wielokrotna, ból przewlekły, ból nowotworowy)
- Morfina *po.*: BUP TTS, jak 1:75-115 (dawka wielokrotna, ból przewlekły)

Skróty:

po. = doustnie; *im.* = domięśniowo; *sl.* = podjęzykowo; TTS = system transdermalny;
BUP = buprenorfina

Działania niepożądane są podobne do występujących po zastosowaniu innych silnych opioidowych leków przeciwbólowych. Wydaje się, że buprenorfina ma słabsze właściwości uzależniające niż morfina.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólna charakterystyka substancji czynnej

Buprenorfina wiąże się z białkami osocza w około 96%.

Buprenorfina metabolizowana jest w wątrobie do N-dealkilobuprenorfiny (norbuprenorfiny) i do metabolitów sprzężonych z kwasem glukuronowym. 2/3 substancji czynnej wydalone są w postaci niezmienionej w kale, a 1/3 w moczu w postaci glukuronidów niezmienionej lub dealkilowanej buprenorfiny. Istnieją dowody, że buprenorfina podlega krążeniu jelitowo-wątrobowemu.

Badania na ciężarnych i nieciężarnych samicach szczura wykazały przenikanie buprenorfiny przez barierę krew - mózg i łożyskową. Stężenia buprenorfiny w tkance mózgowej (zawierającej tylko niezmienioną substancję) po podaniu pozajelitowym były 2 do 3 razy większe niż po podaniu doustnym. Po podaniu domięśniowym lub doustnym buprenorfina gromadziła się w świetle przewodu pokarmowego płodu, prawdopodobnie wskutek wydzielania z żółcią, gdyż krążenie jelitowo-

wątrobowe nie było jeszcze w pełni rozwinięte.

Charakterystyka buprenorfiny w systemach transdermalnych u zdrowych ochotników

Po zastosowaniu systemu transdermalnego buprenorfina jest wchłaniana przez skórę. Ciągłe przenikanie leku do krążenia następuje przez kontrolowane uwalnianie z układu adhezyjnej matrycy zbudowanej z polimerów.

Po pierwszym zastosowaniu systemu transdermalnego stężenie buprenorfiny w osoczu zwiększa się stopniowo, osiągając po 12-24 godzinach minimalne stężenie skuteczne 100 pg/ml. W badaniach z zastosowaniem buprenorfiny o mocy 35 mikrogramów/godzinę u zdrowych ochotników ustalono, że średnie wartości C_{max} wynoszą od 200 do 300 pg/ml, a t_{max} 60-80 godzin. W jednym krzyżowym badaniu z udziałem ochotników zastosowano buprenorfinę o mocy 35 i 70 mikrogramów/godzinę. Badanie wykazało proporcjonalność dawek dla różnych mocy.

Po usunięciu systemu transdermalnego stężenie buprenorfiny w surowicy zmniejsza się w sposób ciągły, a okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 30 godzin (od 22 do 36). Ze względu na utrzymujące się wchłanianie buprenorfiny ze skóry po usunięciu plastra, eliminacja jest wolniejsza niż po podaniu dożylnym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Standardowe badania toksykologiczne nie wykazały żadnego szczególnego ryzyka dla ludzi. W badaniach na szczurach z zastosowaniem dawki wielokrotnej buprenorfina powodowała zmniejszenie przyrostu masy ciała.

W badaniach płodności i zdolności reprodukcyjnej u szczurów nie obserwowano szkodliwego działania. Badania na szczurach i królikach wykazały toksyczne działanie na płód i zwiększoną liczbę poimplantacyjnych strat zarodków, jednak tylko w dawkach toksycznych dla matki.

Badania, w których buprenorfinę podawano ciężarnym lub karmiącym samicom szczura, wykazały zmniejszenie wewnątrzmacicznego wzrostu płodów, opóźnienie rozwoju niektórych funkcji neurologicznych i dużą śmiertelność około- i pourodzeniową noworodków. Wykazano, że powikłania porodu oraz zaburzenia laktacji przyczyniły się do powyższych zaburzeń. Nie stwierdzono działania toksycznego ani teratogennego na płód u szczurów lub królików.

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

Długotrwałe badania na szczurach i myszach nie dowiodły żadnego działania rakotwórczego, które miałyby znaczenie dla ludzi.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Warstwa zabezpieczająca

Poli(tereftalan etylenu) silikonowany

Matryca adhezyjna (zawierająca buprenorfinę)

Kwas lewulinowy, oleilowy oleinian, powidon K90, kopolimer 2-etyloheksylu akrylanu, butylu akrylanu, kwasu akrylowego i winylu octanu (75:15:5:5), kopolimer 2-etylohesylu akrylanu, butylu akrylanu, N-(tert-oktylu) akrylamidu i metylu metakrylanu (32:32:20:15)

Folia oddzielająca matryce adhezyjne
Poli(tereftalan etylenu)

Matryca adhezyjna (bez buprenorfiny)
Klej akrylanowi

Zewnętrzna warstwa
Poliuretan, tusz

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każdy system transdermalny, plaster pakowany jest pojedynczo w saszetkę z folii PET/Aluminium/PE, zabezpieczoną przed dostępem dzieci.

Wielkość opakowań

Opakowania zawierają 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 18, 19, 20, 21 lub 24 pakowanych pojedynczo systemów transdermalnych, plastrów.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Zużyty system transdermalny należy złożyć na pół, warstwą przylepną do wewnątrz. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Norfinox, 35 mikrogramów/godzinę	Pozwolenie nr 23433
Norfinox, 52,5 mikrograma/godzinę	Pozwolenie nr 23434
Norfinox, 70 mikrogramów/godzinę	Pozwolenie nr 23435

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.09.2016 r.

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

28.05.2021 r.