

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Melodyn, 35 mikrogramów/godzinę, system transdermalny

Melodyn, 52,5 mikrogramów/godzinę, system transdermalny

Melodyn, 70 mikrogramów/godzinę, system transdermalny

### **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Melodyn, 35 mikrogramów/godzinę, system transdermalny

Jeden system transdermalny zawiera 20 mg buprenorfiny.

Powierzchnia zawierająca substancję czynną: 25 cm<sup>2</sup>.

Nominalna szybkość uwalniania: 35 mikrogramów buprenorfiny na godzinę (przez okres 72 godzin)

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: olej sojowy 16 mg.

Melodyn, 52,5 mikrogramów/godzinę, system transdermalny

Jeden 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 (przez okres 72 godzin).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: olej sojowy 24 mg.

Melodyn, 70 mikrogramów/godzinę, system transdermalny

Jeden system transdermalny zawiera 40 mg buprenorfiny.

Powierzchnia zawierająca substancję czynną: 50 cm<sup>2</sup>.

Nominalna szybkość uwalniania: 70 mikrogramów buprenorfiny na godzinę (przez okres 72 godzin).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: olej sojowy 32 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

System transdermalny.

Plastry koloru cielistego, w kształcie prostokąta o zaokrąglonych brzegach z nadrukiem "Buprenorphin 35 µg/h".

Plastry koloru cielistego, w kształcie prostokąta o zaokrąglonych brzegach z nadrukiem "Buprenorphin 52,5 µg/h".

Plastry koloru cielistego, w kształcie prostokąta o zaokrąglonych brzegach z nadrukiem "Buprenorphin 70 µg/h".

### **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

#### **4.1 Wskazania do stosowania**

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

Produkt leczniczy Melodyn nie jest odpowiedni do leczenia ostrego bólu.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

### Dawkowanie

*Pacjenci w wieku powyżej 18 lat*

Dawkowanie produktu leczniczego Melodyn należy dostosować do indywidualnych warunków każdego pacjenta (nasilenie bólu, indywidualna reakcja na ból). Należy stosować najmniejszą możliwą dawkę, zapewniającą skuteczne działanie przeciwbólowe. Aby umożliwić odpowiednie dostosowanie dawki, dostępne są trzy moce systemu transdermalnego: Melodyn 35 mikrogramów/godzinę, Melodyn 52,5 mikrogramów/godzinę i Melodyn 70 mikrogramów/godzinę.

### **Cele leczenia i jego przerwanie**

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Melodyn należy uzgodnić z pacjentem strategię leczenia, w tym czas trwania i cele leczenia, a także plan zakończenia leczenia, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia bólu. W trakcie leczenia lekarz i pacjent powinni pozostawać w częstym kontakcie, aby oceniać potrzebę kontynuowania leczenia, rozważyć jego przerwanie i, jeśli to konieczne, dostosowanie dawek. Gdy pacjent nie wymaga już leczenia produktem Melodyn, może być wskazane stopniowe zmniejszanie dawki, aby zapobiec objawom odstawienia. W przypadku braku wystarczającej kontroli bólu należy rozważyć możliwość wystąpienia hiperalgezji, tolerancji i progresji choroby podstawowej (patrz punkt 4.4).

### *Dostosowanie dawki początkowej*

Pacjenci, którzy nie przyjmowali wcześniej żadnych przeciwbólowych produktów leczniczych, powinni rozpocząć leczenie od najmniejszej dawki systemu transdermalnego Melodyn 35 mikrogramów/godzinę.

U pacjentów, u których stosowano uprzednio przeciwbólowe produkty lecznicze zaliczane przez WHO do I stopnia (produkty nieopiodowe) lub II stopnia drabiny analgetycznej (słabe opioidy), leczenie należy rozpoczynać od podania produktu Melodyn w dawce 35 mikrogramów/godzinę. Zgodnie z zaleceniami WHO, można kontynuować stosowanie nieopiodowych produktów leczniczych przeciwbólowych w zależności od ogólnego stanu pacjenta.

Podczas zamiany produktów leczniczych przeciwbólowych należących do III stopnia drabiny analgetycznej (silne opioidy) na produkt leczniczy Melodyn, aby zapobiec nawrotowi bólu, należy przy wyborze początkowej mocy systemu transdermalnego uwzględnić rodzaj stosowanego uprzednio leczenia, drogę podawania oraz średnią dawkę dobową. Zasadniczo zaleca się stopniowe, indywidualne dla każdego pacjenta, zwiększanie dawki, rozpoczynając leczenie od systemu transdermalnego o najmniejszej mocy (Melodyn 35 mikrogramów/godzinę). Doświadczenie kliniczne wykazało, że u pacjentów leczonych uprzednio dużymi dawkami silnie działających opioidów (odpowiadających około 120 mg morfiny doustnie na dobę) można rozpocząć leczenie od większej dawki zawartej w systemie transdermalnym (patrz także punkt 5.1).

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

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

Po zastosowaniu po raz pierwszy produktu Melodyn system transdermalny stężenie buprenorfiny w surowicy krwi zwiększa się powoli zarówno u pacjentów leczonych uprzednio przeciwbólowymi produktami leczniczymi, jak i u pacjentów, u których nie były one stosowane. Z tego powodu w pierwszej fazie leczenia nie należy spodziewać się szybkiego efektu terapeutycznego. Pierwszej oceny działania przeciwbólowego produktu należy dokonać po upływie 24 godzin.

Upřednio stosowane leczenie przeciwbólowe (z wyjątkiem systemów transdermalnych zawierających opioidy) należy kontynuować w tej samej dawce podczas pierwszych 12 godzin po zastosowaniu systemu transdermalnego Melodyn, a w ciągu następnych 12 godzin w razie potrzeby stosować krótko działający odpowiedni lek przeciwbólowy.

#### *Dostosowanie dawki i leczenie podtrzymujące*

Plastry należy zmieniać najpóźniej co 72 godziny (3 doby).

Dawkę należy ustalać indywidualnie w celu uzyskania skutecznego działania przeciwbólowego. Jeżeli działanie przeciwbólowe produktu jest niewystarczające pod koniec okresu działania pierwszego plastra, dawkę można zwiększyć albo przez zastosowanie dodatkowego plastra o tej samej mocy albo zamianę na plaster o większej mocy. Niezależnie od mocy jednocześnie można zastosować nie więcej niż dwa plastry.

Przed zastosowaniem następnej mocy produktu Melodyn należy wziąć pod uwagę całkowitą dawkę opioidów przyjmowanych jako uzupełnienie wcześniejszej terapii systemem transdermalnym w mniejszej dawce, tj. ocenić całkowitą potrzebną dawkę opioidów i odpowiednio dostosować dawkowanie. Pacjenci wymagający dodatkowych leków przeciwbólowych (np. w przypadku wystąpienia bólu przebijającego) jako uzupełnienie leczenia systemem transdermalnym, mogą przyjmować jedną lub dwie dawki 0,2 mg buprenorfiny podjęzykowo co 24 godziny. Jeżeli do wystarczającego działania przeciwbólowego konieczne jest regularne stosowanie dodatkowo 0,4 do 0,6 mg buprenorfiny w postaci tabletek podjęzykowych, należy zastosować system transdermalny o większej mocy.

#### *Dzieci i młodzież*

Ponieważ nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Melodyn u pacjentów w wieku poniżej 18 lat, nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego w tej grupie wiekowej.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Melodyn u pacjentów w podeszłym wieku.

#### *Pacjenci z niewydolnością nerek.*

Ponieważ farmakokinetyka buprenorfiny u pacjentów z niewydolnością nerek nie ulega zmianie, może być ona stosowana u pacjentów z niewydolnością nerek, w tym u pacjentów dializowanych.

#### *Pacjenci z niewydolnością wątroby*

Buprenorfina metabolizowana jest w wątrobie. Nasilenie i czas działania buprenorfiny mogą ulegać zmianom u pacjentów z niewydolnością wątroby. Dlatego należy dokładnie monitorować stan takich pacjentów podczas stosowania produktu leczniczego Melodyn.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Melodyn należy stosować na płaski obszar niepodrażnionej, czystej, nieowłosionej skóry, bez rozległych zbliznowaceń. Zalecane miejsca aplikacji to górne części ciała np. górna część pleców i okolica podobojczykowa klatki piersiowej. Przed aplikacją plastra należy usunąć owłosienie skóry nożyczkami (nie golić). Jeśli skóra wymaga oczyszczenia, należy umyć ją wodą. Nie należy używać mydła ani innych środków myjących. Nie należy używać żadnych środków pielęgnujących skórę w miejscu aplikacji plastra, ponieważ może to zmniejszyć jego przyczepność.

Przed aplikacją 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 miejsce aplikacji i mocno przycisnąć dłonią przez około 30 sekund. Plaster nie będzie naruszony podczas kąpieli, prysznica czy pływania, jednak nie należy wystawiać go na działanie gorąca (np. sauna, promieniowanie podczerwone).

Plaster Melodyn należy nosić bez przerwy przez 3 dni. Po zdjęciu plastra kolejny należy nałożyć w innym miejscu. Należy zachować co najmniej tygodniowy odstęp przed nałożeniem plastra w tym samym miejscu.

#### Czas trwania leczenia

Produktu leczniczego Melodyn nie należy stosować dłużej niż to absolutnie konieczne. Podczas długotrwałego stosowania produktu Melodyn, biorąc pod uwagę charakter i nasilenie choroby, należy uważnie i regularnie obserwować pacjenta, czy celowe jest dalsze leczenie i jak długo powinno ono trwać (w razie konieczności robiąc przerwy w leczeniu).

#### Przerwanie stosowania produktu Melodyn

Po zdjęciu plastra Melodyn stężenie buprenorfiny w surowicy zmniejsza się stopniowo i dlatego działanie przeciwbólowe utrzymuje się przez pewien czas. Należy brać to pod uwagę w przypadku zmiany na inny produkt leczniczy zawierający opioidy. Zgodnie z ogólną zasadą nie należy stosować innych produktów leczniczych zawierających opioidy w ciągu 24 godzin od zdjęcia plastra Melodyn. Jak dotychczas dostępne są ograniczone dane dotyczące dawki początkowej innych opioidów stosowanych po zakończeniu stosowania produktu leczniczego Melodyn.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Produkt leczniczy Melodyn jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na substancję czynną (buprenorfinę), soję, orzeszki ziemne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- u pacjentów uzależnionych od opioidów oraz w przypadku leczenia narkotykowego zespołu odstawiennego;
- w przypadku istniejącej lub zagrażającej niewydolności oddechowej;
- u pacjentów przyjmujących inhibitory MAO lub którzy przyjmowali je w ciągu ostatnich 2 tygodni (patrz punkt 4.5);
- u pacjentów z męczliwością mięśni (*myastenia gravis*);
- u pacjentów z majaczeniem alkoholowym (*delirium tremens*);
- w przypadku ciąży (patrz punkt 4.6).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

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

Buprenorfina może powodować zahamowanie czynności oddechowej i z tego powodu należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami oddychania lub stosujących produkty lecznicze, które mogą powodować zaburzenia oddychania.

Ryzyko związane z równoczesnym stosowaniem leków uspokajających jak benzodiazepiny lub leków pokrewnych:

Jednoczesne stosowanie produktu Melodyn i leków uspokajających takich jak benzodiazepiny lub podobne leki może wywoływać sedację, depresję oddechową, śpiączkę lub zgon. Z tego względu jednoczesne przepisywanie tych leków uspokajających powinno być zarezerwowane dla pacjentów, u których alternatywne opcje leczenia nie są możliwe. Jeśli lekarz podejmie decyzję o stosowaniu produktu Melodyn razem z lekiem uspokajającym, należy zastosować najniższą możliwą dawkę przez jak najkrótszy możliwy okres.

Należy dokładnie obserwować pacjenta pod kątem oznak i objawów depresji oddechowej i sedacji. W związku z tym zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów o tych objawach (patrz punkt 4.5).

## Tolerancja i zaburzenia związane ze stosowaniem opioidów (nadużywanie i uzależnienie)

Po wielokrotnym podaniu opioidów, takich jak Melodyn może rozwinąć się tolerancja, uzależnienie fizyczne i psychiczne oraz zaburzenia związane z używaniem opioidów (OUD). Powtarzające się stosowanie produktu Melodyn może prowadzić do OUD. Większa dawka i dłuższy czas leczenia opioidami mogą zwiększać ryzyko rozwoju OUD. Nadużywanie lub celowe niewłaściwe stosowanie produktu Melodyn może prowadzić do przedawkowania i/lub zgonu. Ryzyko wystąpienia OUD jest zwiększone u pacjentów, u których w wywiadzie lub w wywiadzie rodzinnym (rodzice lub rodzeństwo) odnotowano zaburzenia związane z zażywaniem substancji psychoaktywnych (w tym zaburzenia związane z nadużywaniem alkoholu), u pacjentów aktualnie palących tytoń lub z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie (np. ciężką depresją, stanami lękowymi i zaburzeniami osobowości).

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Melodyn i w trakcie leczenia należy uzgodnić z pacjentem cele leczenia i plan odstawienia leku (patrz punkt 4.2). Przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie należy również poinformować pacjenta o ryzyku i objawach OUD. W razie wystąpienia takich objawów należy zalecić pacjentom skontaktowanie się z lekarzem.

Pacjenci będą wymagać monitorowania pod kątem oznak zachowań związanych z poszukiwaniem leków (np. zbyt wczesne prośby o uzupełnienie leków). Obejmuje to przegląd jednocześnie przyjmowanych opioidów i leków psychoaktywnych (takich jak benzodiazepiny). W przypadku pacjentów z oznakami i objawami OUD należy rozważyć konsultację ze specjalistą ds. uzależnień.

Po długoterminowym stosowaniu buprenorfiny nie można wykluczyć wystąpienia reakcji odstawiennych, podobnych do tych występujących po odstawieniu innych opioidów (patrz punkt 4.8). Objawy te obejmują: pobudzenie, niepokój, nerwowość, bezsenność, pobudzenie ruchowe, drżenie i zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Buprenorfina metabolizowana jest w wątrobie. Nasilenie i czas działania buprenorfiny mogą ulegać zmianom u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W związku z tym takich pacjentów należy dokładnie obserwować podczas stosowania produktu leczniczego Melodyn.

Sportowcy powinni być świadomi, że ten lek może wywoływać pozytywną reakcję na testy kontroli antydopingowej.

### *Zaburzenia oddychania w czasie snu*

Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania w czasie snu, w tym centralny bezdech senny (CBS) oraz niedotlenienie podczas snu. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko wystąpienia CBS w sposób zależny od dawki. U pacjentów, u których występuje centralny bezdech senny (CBS) należy rozważyć zmniejszenie całkowitej dawki opioidów.

### *Młodzież i dzieci*

Ponieważ nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania buprenorfiny u pacjentów poniżej 18 roku życia, nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego w tej grupie wiekowej.

### *Pacjenci z gorączką lub narażeni na zewnętrzne źródła ciepła*

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

### *Zespół serotoninowy*

Jednoczesne podawanie leku Melodyn i innych leków serotoninergicznych, takich jak inhibitory MAO, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotonininy (SSRI), inhibitory wychwytu zwrotnego serotonininy i noradrenaliny (SNRI) lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, może prowadzić do zespołu serotoninowego, choroby mogącej zagrażać życiu (patrz punkt 4.5).

Jeśli jednocześnie przyjmowanie innych leków serotonergicznych 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.

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

W przypadku stosowania inhibitorów MAO w ciągu 14 dni poprzedzających podanie opioidu - petydyny, zaobserwowano zagrażające życiu reakcje dotyczące ośrodkowego układu nerwowego oraz czynności oddechowej i sercowo-naczyniowej. Nie można wykluczyć takich samych reakcji pomiędzy inhibitorami MAO i buprenorfiną (patrz punkt 4.3).

Podczas stosowania buprenorfiny jednocześnie z innymi opioidami, produktami znieczulającymi, nasennymi, uspokajającymi, przeciwdepresyjnymi, neuroleptykami oraz wszystkimi produktami leczniczymi, które mogą hamować czynność oddechową i wpływać na ośrodkowy układ nerwowy objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego mogą być wzmocnione. Dotyczy to również działania alkoholu.

Leki uspokajające takie jak benzodiazepiny lub leki pokrewne:

Jednoczesne stosowanie opioidów i leków uspokajających takich jak benzodiazepiny lub leki pokrewne i gabapentynoidy (gabapentyna i pregabalina) może prowadzić do depresji ośrodka oddechowego, niedociśnienia, głębokiej sedacji, śpiączki lub zgonu (patrz punkt 4.4). Dawka i czas trwania jednoczesnego stosowania tych leków powinny być ograniczone (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne podawanie buprenorfiny z lekami przeciwcholinergicznymi lub lekami o działaniu przeciwcholinergicznym (np. trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, lekami antyhistaminowymi, lekami przeciwpsychotycznymi, lekami zwiadcującymi mięśnie, lekami stosowanymi w chorobie Parkinsona) może powodować nasilenie przeciwcholinergicznych działań niepożądanych.

Jednoczesne stosowanie z inhibitorami lub induktorami CYP 3A4 może wzmacniać (w przypadku inhibitorów) lub osłabiać (w przypadku induktorów) działanie buprenorfiny.

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

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

##### Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Melodyn u kobiet ciężarnych. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane.

Stosowane pod koniec ciąży duże dawki buprenorfiny mogą powodować depresję oddechową u noworodka, nawet jeśli stosowane były przez krótki czas. Długotrwałe stosowanie buprenorfiny podczas ostatniego trymestru ciąży może powodować reakcję odstawienia u noworodka.

Z tego względu buprenorfina jest niewskazana do stosowania w okresie ciąży.

##### Karmienie piersią

Buprenorfina wydzielana jest z mlekiem ludzkim. U szczurów buprenorfina powodowała wstrzymanie laktacji.

Nie należy stosować produktu leczniczego Melodyn w okresie karmienia piersią.

#### Wpływ na płodność

Nie jest znany efekt działania buprenorfiny na płodność u ludzi. Buprenorfina nie wpływała na płodność w badaniach na zwierzętach (patrz punkt 5.3).

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

Produkt leczniczy Melodyn wywiera znaczący wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Nawet jeśli produkt leczniczy Melodyn stosowany jest zgodnie z zaleceniami, może zaburzać reakcje pacjenta pogarszając jego zdolność do bezpiecznego uczestniczenia w ruchu ulicznym oraz zdolność do obsługiwanie maszyn.

Dotyczy to szczególnie początku leczenia i zmian w dawkowaniu oraz jeśli produkt leczniczy Melodyn stosowany jest w skojarzeniu z innymi produktami działającymi ośrodkowo, jak alkohol, produkty lecznicze uspokajające i nasenne.

Pacjenci odczuwający np. zawroty głowy, senność lub zamglone czy podwójne widzenie nie powinni prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn podczas stosowania produktu leczniczego Melodyn ani przez co najmniej 24 godziny po zdjęciu plastra.

U pacjentów przyjmujących stałą dawkę mogą nie występować powyższe objawy i w związku z tym nie muszą oni podlegać tym ograniczeniom.

### **4.8 Działania niepożądane**

Poniższe działania niepożądane obserwowano w badaniach klinicznych i postmarketingowych podczas stosowania produktu leczniczego Melodyn.

Częstość występowania 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 (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- a) Najczęściej zgłaszanymi układowymi działaniami niepożądanymi były nudności i wymioty.
- b) Najczęściej zgłaszanymi miejscowymi działaniami niepożądanymi były rumień i świąd.

#### **Zaburzenia układu immunologicznego**

Bardzo rzadko: ciężkie reakcje alergiczne\*

#### **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania**

Rzadko: utrata apetytu

#### **Zaburzenia psychiczne**

Niezbyt często: stan splątania, zaburzenia snu, niepokój ruchowy

Rzadko: działanie psychotyczne (np. omamy, niepokój, koszmary senne), zmniejszenie popędu płciowego

Bardzo rzadko: uzależnienie, zmiany nastroju

**Zaburzenia układu nerwowego**

|                 |  |
|-----------------|--|
| Często:         | zawroty głowy, ból głowy   |
| Niezbyt często: | uspokojenie polekowe, senność  |
| Rzadko:         | zaburzenia koncentracji, zaburzenia mowy, uczucie zdrętwienia, zaburzenia równowagi, parestezje (np. uczucie kłucia lub pieczenia skóry) |
| Bardzo rzadko:  | drżenia pęczkowe mięśni, nieprawidłowe odczuwanie smaku  |

**Zaburzenia oka**

|                |   |
|----------------|---|
| Rzadko:        | zaburzenia widzenia, zamglone widzenie, obrzęk powiek |
| Bardzo rzadko: | zwężenie źrenic                                       |

**Zaburzenia ucha i błędnika**

|                |          |
|----------------|----------|
| Bardzo rzadko: | ból ucha |
|----------------|----------|

**Zaburzenia sercowo-naczyniowe**

|                 |   |
|-----------------|---|
| Niezbyt często: | zaburzenia krążenia (jak niedociśnienie lub, rzadko, nawet zapaść krążeniowa) |
| Rzadko:         | uderzenia gorąca  |

**Zaburzenia oddychania, klatki piersiowej i śródpiersia**

|                |                                  |
|----------------|----------------------------------|
| Często:        | duszność                         |
| Rzadko:        | zahamowanie czynności oddechowej |
| Bardzo rzadko: | hiperwentylacja, czkawka         |

**Zaburzenia żołądka i jelit**

|                 |                   |
|-----------------|-------------------|
| Bardzo często:  | nudności          |
| Często:         | wymioty, zaparcia |
| Niezbyt często: | suchość w ustach  |
| Rzadko:         | zgaga             |
| Bardzo rzadko:  | odruchy wymiotne  |

**Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

|                    |   |
|--------------------|---|
| Bardzo często:     | rumień, świąd   |
| Często:            | osutka, obfite pocenie się  |
| Niezbyt często:    | wysypka   |
| Rzadko:            | pokrzywka   |
| Bardzo rzadko:     | krosty, pęcherzyki  |
| Częstość nieznana: | kontaktowe zapalenie skóry, przebarwienie skóry w miejscu podania |

**Zaburzenia nerek i układu moczowego**

|                 |   |
|-----------------|---|
| Niezbyt często: | zatrzymanie moczu, zaburzenia oddawania moczu |
|-----------------|---|

**Zaburzenia układu rozrodczego i piersi**

|         |                    |
|---------|--------------------|
| Rzadko: | zaburzenia erekcji |
|---------|--------------------|

**Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

|                 |   |
|-----------------|---|
| Często:         | obrzęk, uczucie zmęczenia                       |
| Niezbyt często: | zmęczenie                                       |
| Rzadko:         | reakcje odstawienne*, reakcje w miejscu podania |
| Bardzo rzadko:  | ból w klatce piersiowej                         |

\*patrz punkt c)

c) W niektórych przypadkach występują opóźnione reakcje alergiczne z widocznymi objawami zapalenia. W takich przypadkach należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Melodyn.

Uzależnienie od leków



Wielokrotne stosowanie produktu Melodyn, nawet w dawkach terapeutycznych, może prowadzić do uzależnienia od leku. Ryzyko uzależnienia od leków może się różnić w zależności od indywidualnych czynników ryzyka występujących u pacjenta, dawki i czasu trwania leczenia opioidami (patrz punkt 4.4).

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

#### 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:

Departament 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 dawki substancji do krwi. Maksymalne stężenie buprenorfiny w surowicy po zastosowaniu produktu leczniczego Melodyn 70 µg/godzinę, system transdermalny jest 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 opioidach działających ośrodkowo. Są to: zahamowanie czynności ośrodka oddechowego, nadmierne uspokojenie, senność, nudności, wymioty, zapaść krążeniowa oraz zwężenie źrenic.

### *Leczenie*

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: opioidy, pochodne orypawiny  
Kod ATC: N02AE01

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

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

W codziennej praktyce klinicznej jest stosowany ranking różnych opioidów, uwzględniający siłę ich działania przeciwbólowego, chociaż należy to uważać za uproszczenie.

Względny potencjał buprenorfiny w różnych postaciach i w różnych warunkach klinicznych został opisany w literaturze następująco:

- Morfina p.o.: BUP i.m. jak 1 : 67 – 150 (pojedyncza dawka; ostry ból)
- Morfina p.o.: BUP s.l. jak 1 : 60 – 100 (pojedyncza dawka, ostry ból; dawka wielokrotna, ból przewlekły, ból nowotworowy)
- Morfina p.o.: BUP TTS jak 1 : 75 – 115 (wielokrotna dawka, ból przewlekły)

Legenda:

p.o. – doustnie (ang. oral)

i.m. – domięśniowo (ang. intramuscular)

s.l. – podjęzykowo (ang. sublingual)

TTS – system transdermalny (ang. transdermal)

BUP – buprenorfina

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### **a) 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. Dwie trzecie produktu są wydalone w postaci niezmienionej w kale, a jedna trzecia w postaci związku sprzężonego lub zdealkilowanej w moczu. Istnieją dowody, że produkt podlega krążeniu jelitowo-wątrobowemu.

Badania przeprowadzone u ciężarnych i nie ciężarnych samic szczurów wykazały przenikanie produktu przez barierę krew - mózg i przez łożysko. Stężenia buprenorfiny w tkance mózgowej (zawierającej jedynie niezmienioną substancję) po podaniu parenteralnym były od 2 do 3 razy większe niż po podaniu doustnym. Po domięśniowym lub doustnym podaniu buprenorfina osiągała duże stężenie w świetle przewodu pokarmowego płodu – prawdopodobnie wskutek wydzielania z żółcią, jako że krążenie jelitowo-wątrobowe nie było jeszcze w pełni rozwinięte.

### **b) Charakterystyka buprenorfiny w plastrach naskórnych u zdrowych ochotników**

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

Po pierwszym zastosowaniu produktu leczniczego Melodyn stężenie buprenorfiny w osoczu zwiększa się stopniowo, osiągając po 4 do 12 godzin minimalne stężenie skuteczne 100 pg/ml. Z badań nad produktem Melodyn, 35 µg/h u zdrowych ochotników, wynikało średnie C<sub>max</sub> 273 pg/ml, średnie t<sub>max</sub> 34 godziny. Z badań nad produktem Melodyn, 70 µg/h u zdrowych ochotników, wynikało średnie C<sub>max</sub> 425 pg/ml, średnie t<sub>max</sub> 29 godzin. W jednym badaniu crossover z udziałem ochotników zastosowano produkt Melodyn 35 µg/h i Melodyn 70 µg/h. Badanie wykazało proporcjonalność dawek dla różnych mocy.

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

W badaniach płodności oraz zdolności reprodukcyjnej u szczurów nie obserwowano szkodliwego działania. W badaniach u szczurów i królików wykazano toksyczne działanie na płód i zwiększoną liczbę wczesnych poronień jednak tylko w dawkach toksycznych dla matki.

Badania przeprowadzone u ciężarnych i karmiących samic szczurów wykazały zmniejszenie wewnątrzmacicznego wzrostu płodu, opóźnienie rozwoju niektórych funkcji neurologicznych oraz dużą śmiertelność około- i pourodzeniową noworodków. Wykazano, że powikłania porodu oraz zaburzenia laktacji przyczyniły się do powyższych zaburzeń. Nie stwierdzono działania toksycznego ani teratogennego na płód u szczurów i królików.

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

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Warstwa przylegająca:

styren-butadien-styren (SBS) i styren-butadien kopolimery blokowe, kalafonia, przeciwutleniacze (2,4- bis (1,1-dimetyloetylo) fosforyn (3:1), tris (2,4-ditert-butylofenylo) fosforan, ekstrakt olejowy z liścia aloesu zwyczajnego (zawiera również rafinowany olej sojowy oraz octan alfa-tokoferolu).

#### Warstwa zewnętrzna:

Polietylen/Poliester/Aluminium, tusz niebieski.

#### Warstwa zabezpieczająca (usuwana):

Poliester silikonowany.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.  
Nie zamrażać.

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

Każdy plaster pokryty jest luźną folią silikonową PETP i pakowany jest w pojedynczo zgrzewane saszetki. Saszetka wykonana jest z PETP/Aluminium /PE.

Opakowanie zawiera 4, 5, 8, 10, 16 lub 24 (6x4) plastry pakowane w pojedynczo zgrzewane saszetki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

G.L. Pharma GmbH  
Schlossplatz 1  
8502 Lannach  
Austria

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenia numer: 17383; 17384; 17385

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.09.2010  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08.05.2015

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

10.10.2024