CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Melodyn Long, 35 mikrogramów/godzinę, system transdermalny, plaster
Melodyn Long, 52,5 mikrogramów/godzinę, system transdermalny, plaster
Melodyn Long, 70 mikrogramów/godzinę, system transdermalny, plaster

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Melodyn Long, 35 mikrogramów/godzinę, system transdermalny, plaster
Każdy system transdermalny zawiera 20 mg buprenorfiny.
Powierzchnia zawierająca substancję czynną 25 cm^2
Nominalna szybkość uwalniania: 35 mikrogramów buprenorfiny na godzinę (przez okres 96 godzin).

Melodyn Long, 52,5 mikrogramów/godzinę, system transdermalny, plaster
Każdy system transdermalny zawiera 30 mg buprenorfiny.
Powierzchnia zawierająca substancję czynną 37,5 cm^2
Nominalna szybkość uwalniania: 52,5 mikrogramów buprenorfiny na godzinę (przez okres 96 godzin).

Melodyn Long, 70 mikrogramów/godzinę, system transdermalny, plaster
Każdy system transdermalny zawiera 40 mg buprenorfiny.
Powierzchnia zawierająca substancję czynną 50 cm^2
Nominalna szybkość uwalniania: 70 mikrogramów buprenorfiny na godzinę (przez okres 96 godzin).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System transdermalny, plaster

Melodyn Long, 35 mikrogramów/godzinę
Prostokątny plaster w kolorze beżowym o zaokrąglonych brzegach z nadrukowanym w kolorze niebieskim napisem „Buprenorphin" i „35µg/h".

Melodyn Long, 52,5 mikrogramy/godzinę
Prostokątny plaster w kolorze beżowym o zaokrąglonych brzegach z nadrukowanym w kolorze niebieskim napisem „Buprenorphin" i „52,5µg/h".

Melodyn Long, 70 mikrogramów/godzinę
Prostokątny plaster w kolorze beżowym o zaokrąglonych brzegach z nadrukowanym w kolorze niebieskim napisem „Buprenorphin" i „70µg/h".

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ból o średnim i dużym nasileniu w przebiegu chorób nowotworowych oraz ból o dużym nasileniu, który nie ustępuje po zastosowaniu nieopioidowych środków przeciwbólowych.

Produkt leczniczy Melodyn Long nie jest odpowiedni do leczenia ostrego bólu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Pacjenci w wieku powyżej 18 lat

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

Dobranie dawki początkowej

Pacjenci, którzy nie przyjmowali wcześniej żadnych przeciwbólowych produktów leczniczych, powinni rozpocząć leczenie od najmniejszej dawki systemu transdermalnego (Melodyn Long 35 mikrogramów/godzinę).
U pacjentów, u których stosowano uprzednio przeciwbólowe produkty lecznicze zaliczane przez WHO do I stopnia (produkty nieopioidowe) lub II stopnia drabiny analgetycznej (słabe opioidy), leczenie również należy rozpocząć od podania produktu Melodyn Long 35 mikrogramów/godzinę. Zgodnie z zaleceniami WHO, można kontynuować stosowanie nieopioidowych 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 Long, aby zapobiec nawrotowi bólu, należy przy wyborze początkowej mocy systemu transdermalnego uwzględnić rodzaj stosowanego uprzednio produktu leczniczego, 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 Long 35 mikrogramów/godzinę). Doświadczenie kliniczne wykazało, że u pacjentów leczonych uprzednio dużymi dobowymi dawkami silnie działających opioidów (odpowiadających około 120 mg morfiny doustnie) 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 Long należy ustalać indywidualnie, w zależności od zapotrzebowania pacjenta oraz weryfikować ją regularnie.

Po zastosowaniu po raz pierwszy produktu Melodyn Long 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 zatem dokonać po upływie 24 godzin.

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

Dostosowanie dawki i leczenie podtrzymujące

Plastry produktu Melodyn Long, system transdermalny należy zmieniać najpóźniej co 96 godzin (4 doby). W celu wygodniejszego stosowania, system transdermalny należy zmieniać dwa razy w tygodniu, w regularnych odstępach czasu, np. zawsze w poniedziałek rano i czwartek wieczór. Dawkę należy ustalać

indywidualne, aż do uzyskania działania przeciwbólowego. Jeśli działanie przeciwbólowe jest niewystarczające pod koniec okresu działania pierwszego systemu transdermalnego, dawkę można zwiększyć albo poprzez zastosowanie drugiego systemu transdermalnego z tą samą dawką , albo poprzez zmianę na system transdermalny zawierający większą dawkę. W tym samym czasie można stosować nie więcej niż dwa systemy transdermalne niezależnie od ich mocy.

Przed zastosowaniem następnej mocy produktu Melodyn Long 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.

Czas trwania leczenia
Produkt Melodyn Long pod żadnym pozorem nie może być stosowany dłużej niż to konieczne. Jeśli konieczne jest długoterminowe stosowanie produktu Melodyn Long z uwagi na charakter i nasilenie choroby, należy dokładnie
i regularnie obserwować pacjenta (w razie konieczności robiąc przerwy w leczeniu) w celu ustalenia, czy konieczne jest dalsze leczenie i jaki powinien być jego zakres.

Cele leczenia i jego przerwanie
Przed rozpoczęciem leczenia Melodyn Long 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 Long, 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).

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

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu Melodyn Long dla 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 Long.

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Produkt Melodyn Long 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 Melodyn Long, ponieważ może to zmniejszyć jego przyczepność.

Przed aplikacją plastra skóra musi być dokładnie osuszona. Plaster Melodyn Long 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.

Plaster Melodyn Long należy nosić bez przerwy przez 4 doby. Po zdjęciu plastra Melodyn Long, 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;
- 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*).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Buprenorfina może sporadycznie 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.

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.

Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem leków uspokajających takich jak benzodiazepiny lub leki pokrewne.
Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Melodyn Long i leków uspokajających takich jak benzodiazepiny lub leki pokrewne może powodować sedację, depresję oddechową, śpiączkę lub zgon. Z tego względu jednoczesne przepisywanie leków uspokajających powinno być zarezerwowane dla pacjentów, u których alternatywne opcje leczenia nie są możliwe. Jeśli zapadnie decyzja o jednoczesnym przepisaniu

produktu leczniczego Melodyn Long i leku uspokajającego, należy zastosować najniższą możliwą dawkę przez jak najkrótszy okres.
Należy dokładnie obserwować pacjenta pod kątem występowania 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).

Zespół serotoninowy
Jednoczesne podawanie leku Melodyn Long i innych leków serotoninergicznych, takich jak inhibitory MAO, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwytu 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 serotoninergicznych 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 posiada znacznie mniejszy potencjał uzależniający niż opioidy, będące czystymi agonistami. Podczas badań klinicznych u zdrowych ochotników oraz u pacjentów otrzymujących buprenorfinę nie obserwowano reakcji odstawiennych. Jednakże po długotrwałym 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.

U pacjentów nadużywających opioidów zamiana na buprenorfinę może zapobiegać reakcjom odstawiennym. W wyniku tego odnotowano przypadki nadużywania buprenorfiny i dlatego należy zachować szczególną ostrożność przy przepisywaniu produktu leczniczego pacjentom z podejrzeniem uzależnienia od leków.

Tolerancja i zaburzenia związane ze stosowaniem opioidów (nadużywanie i uzależnienie)
Po wielokrotnym podaniu opioidów, takich jak Melodyn Long może rozwinąć się tolerancja, uzależnienie fizyczne i psychiczne oraz zaburzenia związane z używaniem opioidów (OUD). Powtarzające się stosowanie produktu Melodyn Long może prowadzić do OUD. Większa dawka i dłuższy czas leczenia opioidami mogą zwiększać ryzyko rozwoju OUD. Nadużywanie lub celowe niewłaściwe stosowanie produktu Melodyn Long 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 Long 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.

Buprenorfina jest metabolizowana w wątrobie. Siła i czas działania mogą ulec zmianie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjentów z niewydolnością wątroby leczonych buprenorfiną należy poddać dokładnej obserwacji.
Należy uprzedzić sportowców, że ten produkt leczniczy może powodować pozytywne wyniki testów antydopingowych.

Pacjenci z gorączką lub narażeni na działanie zewnętrznych źródeł 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 zawierającego buprenorfinę. Dlatego podczas leczenia buprenorfiną należy brać po uwagę możliwość nasilenia działania opioidów u pacjentów gorączkujących lub o temperaturze skóry zwiększonej z innych powodów.

Nie należy wystawiać plastra na działanie gorąca (np. sauna, promieniowanie podczerwone).

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. Jednoczesne stosowanie produktu Melodyn Long z gabapentynoidami (gabapentyną i pregabaliną) może prowadzić do depresji ośrodka oddechowego, niedociśnienia, głębokiej sedacji, śpiączki lub zgonu (patrz punkt 4.4).

Leki uspokajające takie jak benzodiazepiny lub leki pokrewne
Jednoczesne stosowanie leków uspokajających takich jak benzodiazepiny lub leki pokrewne może powodować sedację, depresję oddechową, śpiączkę lub zgon z uwagi na dodatkowe działanie depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy. Dawka i czas jednoczesnego stosowania powinny być ograniczone (patrz punkt 4.4).

Lek Melodyn Long należy stosować ostrożnie w przypadku jednoczesnego podawania serotoninergicznych produktów leczniczych, takich jak inhibitory MAO, 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).

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Brak wystarczających danych dotyczących stosowania buprenorfiny 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 z odstawienia u noworodka.
Z tego powodu stosowanie produktu Melodyn Long w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących efektywnej antykoncepcji nie jest zalecane.

Karmienie piersią
Buprenorfina przenika do mleka ludzkiego. Badania na szczurach wykazały, że buprenorfina może zahamować laktację.
Produkt Melodyn Long nie powinien być stosowany w okresie karmienia piersią.

Płodność
Brak danych dotyczących wpływu buprenorfiny na płodność u ludzi. Nieznany jest wpływ buprenorfiny na płodność zwierząt (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Buprenorfina wpływa w znaczący sposób na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Nawet jeśli stosowana jest zgodnie z zaleceniami, może zaburzać reakcje pacjenta pogarszając jego zdolność do bezpiecznego uczestniczenia w ruchu ulicznym oraz zdolność do obsługiwania maszyn.

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

Pacjenci u których występują, np. zawroty głowy, senność lub niewyraźne czy podwójne widzenie nie powinni prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn podczas stosowania buprenorfiny 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 buprenorfiny.

Częstość występowania określono następująco:

Bardzo często (≥1/10)
Często (≥1/100 do <1/10)
Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)
Rzadko (≥1/10000 do <1/1000)
Bardzo rzadko (<1/10000)
Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

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

Zaburzenia układu immunologicznego
Bardzo rzadko: ciężkie reakcje alergiczne

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Rzadko: utrata 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, niewyraźne widzenie, obrzęk powiek
Bardzo rzadko:	zwężenie źrenic

Zaburzenia ucha i błędnika

Bardzo rzadko:	ból ucha

Zaburzenia 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 jamie ustnej
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:	wyczerpanie
Rzadko:	objawy z odstawienia, reakcje w miejscu podania
Bardzo rzadko:	ból w klatce piersiowej

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

Uzależnienie od leków

Wielokrotne stosowanie produktu Melodyn Long, 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 buprenorfiny 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 z odstawienia, 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:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181 C
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 70 µg/godzinę jest około 6 razy mniejsze niż po dożylnej dawce terapeutycznej 0,3 mg.

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

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)

Objaśnienia:
p.o. – podanie doustne
i.m. – podanie domięśniowe
s.l. – podanie podjęzykowe
TTS – system transdermalny
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

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 wydalane jest w postaci niezmienionej w kale, a 1/3 w postaci związku sprzężonego, niezmienionej 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 w tkance mózgowej (zawierającej jedynie niezmienioną buprenorfinę) 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.

Charakterystyka buprenorfiny u zdrowych ochotników

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

Po pierwszym zastosowaniu buprenorfiny, stężenie buprenorfiny w osoczu zwiększa się stopniowo, osiągając po 12-24 godzinach minimalne stężenie skuteczne 100 pg/ml. Z badań nad buprenorfiną o mocy 35 µg/h u zdrowych ochotników, wynikało średnie C_{max} od 200 do 300 pg/ml i średnie t_{max} 60-80 h.
W jednym badaniu skrzyżowanym z udziałem ochotników zastosowano buprenorfinę o mocy 35 µg/h i 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 wydaleniu ze średnim okresem półtrwania około 30 godzin (od 22 do 36). 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.

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

Matryca adhezyjna zawierająca substancję czynną:
Powidon K90
Kwas lewulinowy
Oleilowy oleinian
Kopolimer 2-etyloheksylu akrylanu, butylu akrylanu, kwasu akrylowego i winylu octanu (75:15:5:5)
Matryca adhezyjna nie zawierająca substancji czynnej:
Kopolimer 2-etyloheksylu akrylanu, winylu octanu, 2-hydroksyetylu akrylanu i glicydylu metakrylanu (68:27:5:0,15)
Warstwa zabezpieczająca:
Poli(tereftalan etylenu) silikonowany
Folia oddzielająca matryce adhezyjne:
Poli(tereftalan etylenu)
Warstwa zewnętrzna:
Poliester
Niebieski tusz

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

36 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każda saszetka zabezpieczona przed dziećmi wykonana jest z warstw zgrzewalnego laminatu, na który składają się z papier/PET/PE/Aluminium/Surlyn. Jedna saszetka zawiera jeden plaster.

Wielkość opakowań:
4, 5, 8, 10, 16 lub 24 systemów transdermalnych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Zużyte plastry należy złożyć na pół, klejąca stroną do środka, umieścić w oryginalnej saszetce i usunąć w bezpieczny sposób, najlepiej do apteki do pojemnika przeznaczonego na niezużyte leki. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami lub zwrócić do apteki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

G.L. Pharma GmbH
Schloβplatz 1
A-8502 Lannach
Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenia numer: 24134, 24135, 24136

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.07.2017
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04.11.2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11.08.2026