

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BUNONDOL, 0,3 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 0,3 mg buprenorfiny (*Buprenorphinum*) w postaci buprenorfiny chlorowodoru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Bezbarwny lub prawie bezbarwny, przezroczysty płyn

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Bóle różnego pochodzenia umiarkowane do silnych, wymagające zastosowania opioidowego leku przeciwbólowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

W bólach różnego pochodzenia

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat

Zwykle 1 do 2 ml (0,3 do 0,6 mg) co 6 do 8 godzin.

Dzieci w wieku poniżej 12 lat

3 do 6 µg/kg mc. co 6 do 8 godzin. Nie przekraczać dawki 9 µg/kg mc.

Nie zbadano bezpieczeństwa stosowania buprenorfiny u dzieci w wieku poniżej 6. miesiąca życia.

W premedykacji u dorosłych lub jako uzupełniający lek przeciwbólowy

- premedykacja: 1 ml (0,3 mg) domięśniowo na godzinę przed zabiegiem.

- jako uzupełniający lek przeciwbólowy: dożylnie od 1 ml do 1½ ml (0,3 mg do 0,45 mg).

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna modyfikacja dawkowania.

Sposób podawania

Produkt podawać domięśniowo lub w powolnym wstrzyknięciu dożylnym.

Cele leczenia i jego przerwanie

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Bunondol 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 leczniczym Bunondol, 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).

Czas trwania leczenia

Produkt leczniczy Bunondol nie powinien być stosowany dłużej niż jest to konieczne.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, inne opioidowe leki przeciwbólowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczególna ostrożność jest zalecana w przypadku podawania buprenorfiny pacjentom otrzymującym leki o działaniu hamującym czynność ośrodkowego układu nerwowego, takie jak leki stosowane w znieczuleniu ogólnym, przeciwhistaminowe, pochodne fenotiazyny, uspokajające, nasenne. W przypadku stosowania takiego leczenia skojarzonego zaleca się zmniejszenie dawki jednego lub obu stosowanych leków.

Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych:

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Bunondol i leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych, może prowadzić do wystąpienia nadmiernego uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki lub śmierci. Z tego względu leczenie skojarzone z takimi lekami uspokajającymi należy stosować wyłącznie u pacjentów, u których nie są dostępne alternatywne metody leczenia. Jeśli zostanie podjęta decyzja o stosowaniu produktu leczniczego Bunondol w skojarzeniu z lekami uspokajającymi, należy podać możliwie najmniejszą skuteczną dawkę, a czas leczenia powinien być możliwie jak najkrótszy.

Należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy związane z depresją oddechową i nadmierne uspokojenie. W tym kontekście zdecydowanie zaleca się informowanie pacjentów i ich opiekunów o możliwości wystąpienia takich objawów (patrz punkt 4.5).

Buprenorfiny chlorowodorek, tak jak inne opioidowe leki przeciwbólowe, może powodować wzrost ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego i powinien być podawany z zachowaniem ostrożności pacjentom z urazami głowy, ze zmianami wewnątrzczaszkowymi oraz innymi, w przebiegu których możliwy jest wzrost ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego.

Buprenorfina może powodować zwężenie źrenic oraz zaburzenia świadomości, które mogą utrudniać ocenę stanu pacjenta.

Buprenorfiny chlorowodorek powinien być podawany z zachowaniem ostrożności pacjentom w podeszłym wieku, osłabionym, dzieciom oraz osobom z zaburzeniami czynności nerek lub płuc.

Ostrożnie stosować u osób, u których występują niedoczynność tarczycy, niewydolność kory nadnerczy (np. choroba Addisona), *myasthenia gravis*, zahamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego, psychozy, śpiączka, przerost gruczołu krokowego lub zwężenie cewki moczowej, alkoholizm, *delirium tremens* lub kifoskolioza.

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

Po wielokrotnym podaniu opioidów, takich jak produkt leczniczy Bunondol może rozwinąć się tolerancja, uzależnienie fizyczne i psychiczne oraz zaburzenia związane z używaniem opioidów OUD (ang. *Opioid Use Disorder*). Wielokrotne stosowanie produktu leczniczego Bunondol może prowadzić do wystąpienia OUD. Większa dawka i dłuższy czas leczenia opioidami mogą zwiększać ryzyko rozwoju OUD. Nadużywanie lub celowe niewłaściwe stosowanie produktu leczniczego Bunondol może prowadzić do przedawkowania i (lub) zgonu. Ryzyko wystąpienia OUD jest większe u pacjentów z obecnością w wywiadzie osobistym lub rodzinnym (rodzice lub rodzeństwo) zaburzeń spowodowanych zażywaniem substancji (łącznie z chorobą alkoholową), u pacjentów aktualnie używających wyrobów nikotynowych lub z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie (np. ciężka depresja, stany lękowe i zaburzenia osobowości).

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Bunondol 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 zagrożeniach i objawach OUD. W razie wystąpienia takich objawów należy zalecić pacjentom skontaktowanie się z lekarzem. Konieczne będzie monitorowanie pacjentów 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.

Badania przeprowadzone u ludzi oraz na zwierzętach wykazały, że buprenorfina ma niższy potencjał uzależniający w porównaniu z tzw. czystymi agonistami receptorów opioidowych. Wykazano, że u osób uzależnionych od opioidów podanie małych dawek buprenorfiny zapobiegało wystąpieniu zespołu abstynencyjnego. Sporadycznie, u osób uzależnionych po podaniu buprenorfiny obserwowano euforię. Dlatego pacjentom uzależnionym lub podejrzanym o uzależnienie od opioidów, buprenorfinę należy podawać z zachowaniem ostrożności.

Zespół serotoninowy

Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Bunondol i innych leków serotoninerгіcznych, takich jak inhibitory MAO, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoninу (SSRI), inhibitory wychwytu zwrotnego serotoninу i noradrenalinу (SNRI) lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, może prowadzić do zespołu serotoninowego, choroby mogącej zagrażać życiu (patrz punkt 4.5). Jeśli jednoczesne przyjmowanie innych leków serotoninerгіcznych 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.

Zaburzenia oddychania podczas snu

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

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności układu oddechowego

Podobnie jak w przypadku stosowania innych silnie działających opioidów, po podaniu zalecanych dawek buprenorfiny mogą wystąpić zaburzenia oddychania. Dlatego buprenorfinę należy stosować ostrożnie u osób z zaburzeniami czynności układu oddechowego, np. astmą, niewydolnością

oddechową, przerostem prawej komory serca, obniżeniem rezerwy oddechowej, niedotlenieniem narządów, hiperkapnią, uprzednio występującym zahamowaniem oddychania.

Mimo, że badania przeprowadzone u zdrowych ochotników wykazały, że antagoniści receptora opioidowego mogą nie odwracać całkowicie działania buprenorfiny, z praktyki klinicznej wynika, że w przeciwdziałaniu depresji oddechowej korzystne jest stosowanie naloksonu. Skuteczne są również leki pobudzające ośrodek oddechowy, takie jak doksapram.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Ponieważ buprenorfina jest metabolizowana w wątrobie, jej działanie może być nasilone u osób z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego też u tych pacjentów lek ten należy stosować ostrożnie. Buprenorfina, podobnie jak inne opioidy, powoduje wzrost ciśnienia w drogach żółciowych, dlatego powinna być podawana ostrożnie pacjentom z chorobami utrudniającymi odpływ żółci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Buprenorfiny chlorowodorek nasila działanie leków uspokajających, nasennych, środków działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy.

Leki uspokajające, np. benzodiazepiny lub leki pochodne

Jednoczesne stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych i leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych, zwiększa ryzyko wystąpienia nadmiernego uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki lub śmierci na skutek addytywnego działania depresyjnego na OUN. Należy ograniczyć dawkę leku i czas trwania leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.4).

Alkohol nasila hamujące działanie buprenorfiny na ośrodkowy układ nerwowy.

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

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

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

Jednoczesne stosowanie pochodnych fenotiazyny i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych zwiększa ryzyko wystąpienia zahamowania czynności oddechowej.

Wykazano, że terapeutyczne dawki buprenorfiny nie zmniejszają skuteczności przeciwbólowej standardowych dawek agonistycznych opioidowych leków przeciwbólowych. W przypadku stosowania dawek leczniczych buprenorfiny, standardowe dawki opioidowych leków przeciwbólowych mogą być podawane pod koniec działania buprenorfiny i nie ma to wpływu na analgezję.

Nie przeprowadzono odpowiednich badań dotyczących poniżej wymienionych interakcji. Jednak ponieważ buprenorfina jest metabolizowana przez CYP3A4, przypuszcza się, że leki takie jak gestoden, troleandomycyna, ketokonazol, norfluoksetyna, rytonawir, indynawir i sakwinawir hamują

jej metabolizm. Natomiast fenobarbital, karbamazepina, fenytoina i ryfampicyna mogą powodować indukcję CYP3A4 i zmniejszać stężenie buprenorfiny. Ponieważ znaczenie skutków hamowania lub indukowania nie zostało wyjaśnione, nie zaleca się stosowania buprenorfiny z lekami wpływającymi na aktywność izoenzymu CYP3A4.

Buprenorfina nie wpływa na wyniki badań laboratoryjnych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania przeprowadzone na zwierzętach wskazują na istnienie zagrożenia dla płodu. Odpowiednich badań u kobiet ciężarnych nie wykonano.

Nie zaleca się stosowania buprenorfiny w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Buprenorfina przenika do mleka kobiecego w niewielkich ilościach.

Badania przeprowadzone na zwierzętach, u których zastosowano dawki buprenorfiny znacznie przewyższające dawki stosowane u ludzi wykazały, że buprenorfina może zmniejszać wydzielanie mleka. Należy o tym pamiętać podczas zalecania tego leku pacjentkom karmiącym piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjentów leczonych ambulatoryjnie należy ostrzec, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn w przypadku występowania działań niepożądanych.

4.8 Działania niepożądane

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): reakcje alergiczne o ciężkim przebiegu (odnotowywano po zastosowaniu jednorazowej dawki).

Odnotowywano przypadki skurczu oskrzeli, obrzęku naczynioruchowego i wstrząsu anafilaktycznego. Wysypki (występowały sporadycznie).

Zaburzenia psychiczne

Omamy i inne działania niepożądane o charakterze psychomimetycznym - stwierdzano rzadziej po zastosowaniu buprenorfiny, niż po zastosowaniu innych agonistów/antagonistów. U pacjentów w podeszłym wieku jest większe prawdopodobieństwo wystąpienia tego rodzaju działań niepożądanych.

Zaburzenia układu nerwowego

Zawroty głowy, ból głowy, senność (występowały częściej u pacjentów leczonych ambulatoryjnie).

Zaburzenia oka

Zaburzenia widzenia (występowały sporadycznie).

Zaburzenia naczyniowe

Niedociśnienie tętnicze prowadzące do omdleń.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zahamowanie oddychania (występowało sporadycznie).

Zaburzenia żołądka i jelit

Nudności, wymioty (występowały one częściej u pacjentów leczonych ambulatoryjnie).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Zaburzenia oddawania moczu (występowały sporadycznie).

Uzależnienie od leków

Wielokrotne stosowanie produktu leczniczego Bunondol, 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).

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

Objawami przedawkowania buprenorfiny chlorowodoru są: senność, nudności, wymioty, znaczne zwężenie źrenic, zahamowanie czynności układu oddechowego.

W przypadku wystąpienia niewydolności oddechowej należy przede wszystkim zapewnić pacjentowi prawidłową wentylację. W przypadku wystąpienia zahamowania czynności układu oddechowego, właściwe jest podanie naloksonu lub leków pobudzających czynność oddechową. Można zastosować doksapram w dawce 0,5 do 2,0 mg/kg mc. w ciągłym wlewie dożylnym, nie jest to jednak specyficzna odtrutka.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe, opioidy, pochodne orypawiny,
kod ATC: N02AE01

Buprenorfiny chlorowodorek jest silnym lekiem przeciwbólowym, należącym do grupy egzogennych opioidów, z bardzo silną komponentą antagonistyczną. Działa agonistycznie na receptor μ i antagonistycznie na receptor κ .

Buprenorfina wykazuje silne i długotrwałe działanie przeciwbólowe.

W porównaniu z morfiną działa słabiej kurcząco na mięśnie gładkie. Może powodować zwężenie źrenic.

Buprenorfiny chlorowodorek wykazuje niewielki potencjał uzależniający: zespół abstynencyjny, jeżeli wystąpi, ma łagodny przebieg.

W zawale mięśnia sercowego wykazuje mniejszy wpływ na parametry układu krążenia - nie zmienia lub nieznacznie obniża ciśnienie późnorozkurczowe w prawej komorze, nie zmienia oporu obwodowego, nieznacznie i tylko w dużych dawkach obniża ciśnienie tętnicze, wskaźnik sercowy i ciśnienie w tętnicy płucnej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Buprenorfinę w postaci roztworu do wstrzykiwań można podawać dożylnie lub domięśniowo. Względna dostępność biologiczna leku podanego domięśniowo w stosunku do podanego dożylnie wynosiła 1,07. Maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest w ciągu kilku minut. Po 10 minutach od podania domięśniowego stężenie w osoczu nie różniło się znacząco od stężeń stwierdzanych po podaniu dożylnym takich samych dawek leku.

Buprenorfina jest metabolizowana do norbuprenorfiny, która jest agonistą receptora μ , charakteryzującym się słabą wewnętrzną aktywnością.

Eliminacja charakteryzuje się długo trwającą fazą końcową (od 20 do 25 godzin), co wynika z częściowej reabsorpcji buprenorfiny po hydrolizie jej sprzężonych metabolitów oraz z właściwości lipofilnych cząsteczki.

Buprenorfina jest wydalana głównie w kale (80%), pozostałe ilości wydalone są w moczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie ma innych danych, niż zamieszczone w poprzednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Głukoza
Kwas solny 10% (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu nie należy mieszać ani podawać jednocześnie przez ten sam dostęp żylny z roztworami o odczynie zasadowym.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać ampułki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z bezbarwnego szkła w tekturowym pudełku.

5 ampułek po 1 ml

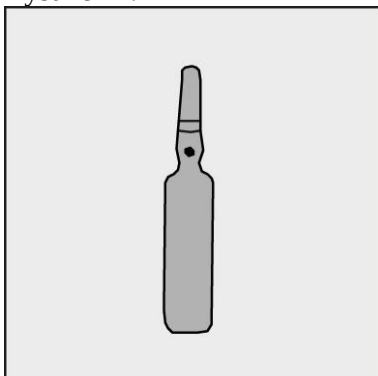
6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja otwierania ampulki

Przed otwarciem ampulki należy upewnić się, że cały roztwór znajduje się w dolnej części ampulki. Można delikatnie potrząsnąć ampulką lub postukać w nią palcem, aby ułatwić spłynięcie roztworu.

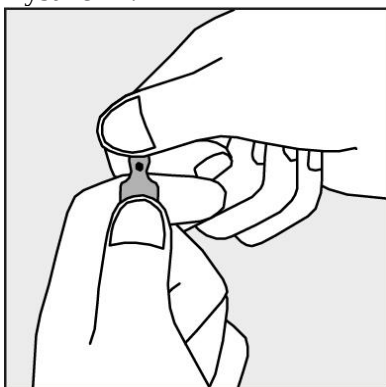
Na każdej ampulce umieszczono kolorową kropkę (patrz rysunek 1.) jako oznaczenie znajdującego się poniżej niej punktu nacięcia.

Rysunek 1.



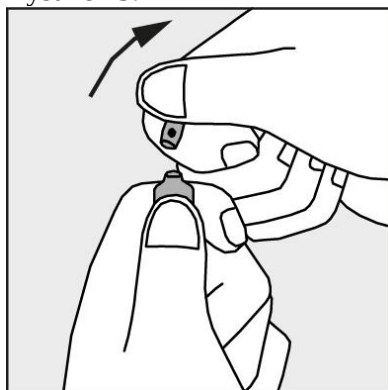
Aby otworzyć ampulkę należy trzymać ją pionowo, w obu dłoniach, kolorową kropką do siebie - patrz rysunek 2. Górną część ampulki należy uchwycić w taki sposób, aby kciuk znajdował się powyżej kolorowej kropki.

Rysunek 2.



Nacisnąć zgodnie ze strzałką umieszczoną na rysunku 3.

Rysunek 3.



Ampułki są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku, należy je otwierać bezpośrednio przed użyciem. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelpińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/3516

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.11.1994 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.11.2012 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO