

14/ TM/ 91 b1

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 06/10/2015

Do not store above 30°C
Prescription medicine
For Transdermal Use Only
® : NORSPAN is a Registered Trademark.

Please read the leaflet carefully before use.

Buprenorphine transdermal patch
NORSPAN[®]
Rx



Manufactured by/ Sản xuất bởi:
LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG
Lohmannstrasse 2,
D-56626 Andernach,
Germany (Đức)
DNNK:
Singapore
MUNDIPHARMA PHARMACEUTICALS PTE. LTD
SDK: VN-xxxx-xx
Marketing Authorization Holder/ Công ty sở hữu giấy phép lưu hành sản phẩm

Rx - Thuốc bán theo đơn


NORSPAN[®]
Buprenorphine transdermal patch
Each patch delivers 5 µg/h

Để xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Norspan[®] 5µg/h chứa buprenorphine 5mg Thuốc dùng ngoài

Hộp 2 gói x 1 miếng dán.
Chỉ định, liều dùng, cách dùng, chống chỉ định và các
thông tin khác: xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng.
Số lô SX, NSX, HD xin xem Lot, Mfg, Exp trên bao bì.
Bảo quản không quá 30°C

5 µg/h

FKD0132
79x17x81mm
V3

Contents: 2 patches
Each containing buprenorphine 5mg



6510790
6375

Lot:
Mfg.:

Exp:

NORSPAN[®]
Buprenorphine transdermal patch



5 µg/h

Nguyễn Phương
TRƯỞNG ĐẠI DIỆN



Nguyễn Phương
TRƯỞNG ĐẠI DIỆN

R_x - Thuốc bán theo đơn

Norspan[®] 5 µg/h

Norspan[®] 10 µg/h

Norspan[®] 20 µg/h

Buprenorphine

Miếng dán trị liệu qua da

(Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ)

THÀNH PHẦN

Miếng dán trị liệu qua da 5 µg/h có chứa: 5 mg buprenorphin.

Diện tích có chứa hoạt chất: 6,25 cm².

Tốc độ giải phóng thuốc : 5 microgram buprenorphin mỗi giờ (trong khoảng thời gian 7 ngày).

Miếng dán trị liệu qua da 10 µg/h có chứa: 10 mg buprenorphin.

Diện tích có chứa hoạt chất: 12,5 cm².

Tốc độ giải phóng thuốc : 10 microgram buprenorphin mỗi giờ (trong khoảng thời gian 7 ngày).

Miếng dán trị liệu qua da 20 µg/h có chứa: 20 mg buprenorphin.

Diện tích có chứa hoạt chất: 25 cm².

Tốc độ giải phóng thuốc : 20 microgram buprenorphin mỗi giờ (trong khoảng thời gian 7 ngày).

Tá dược:

Cốt dính (có chứa buprenorphin): Oleyl oleat, Povidon K90, Levulinic Acid, DuroTak 387-2054 (polyacrylate dính liên kết chéo).

Cốt dính (không chứa buprenorphin): DuroTak 387-2051 (polyacrylate dính không liên kết chéo).

Lớp phân cách giữa các cốt dính có và không có buprenorphin: Polyethyleneterephthalat 23 µm – lớp mỏng

Lớp bồi: mạng polyethyleneterephthalat – vải mỏng.

Lớp lót tách ra (ở mặt trước lớp cốt dính có chứa buprenorphin) (phải được loại bỏ trước khi dán các miếng dán): Polyethyleneterephthalat 100 µm – lớp mỏng, silicon hóa, được tráng nhôm trên một mặt.

MÔ TẢ

Miếng dán trị liệu qua da.

Miếng dán màu be với các góc uốn tròn có dập chữ:

Miếng dán hình vuông dập chữ **Norspan[®] 5 µg/h**

Miếng dán hình chữ nhật dập chữ **Norspan[®] 10 µg/h** hoặc

Miếng dán hình vuông dập chữ **Norspan[®] 20 µg/h**

CHỈ ĐỊNH

Điều trị đau không ác tính có cường độ trung bình đến nặng, khi bệnh nhân cần sử dụng một thuốc nhóm opioid để có được tác dụng giảm đau đầy đủ.

Norspan® không thích hợp để điều trị các cơn đau cấp tính.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Norspan® nên dùng mỗi 7 ngày.

Bệnh nhân tuổi từ 18 tuổi trở lên:

Norspan® với liều thấp nhất (miếng dán trị liệu qua da **Norspan®** 5 µg/h) nên được sử dụng như liều ban đầu. Cần xem xét đến tiền sử dùng opioid trước đó của bệnh nhân (xem phần **Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác**) cũng như tình trạng tổng quát hiện tại và tình trạng lâm sàng của bệnh nhân.

Điều chỉnh liều:

Trong thời gian bắt đầu điều trị và điều chỉnh liều với **Norspan®**, bệnh nhân nên sử dụng thuốc giảm đau bổ sung tác dụng ngắn theo liều lượng thông thường (xem phần **Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác**) khi cần thiết, cho đến khi đạt được hiệu quả giảm đau với **Norspan®**.

Liều lượng không nên tăng trước 3 ngày, khi tác dụng tối đa của mức liều đã dùng được thiết lập. Liều dùng sau đó tăng lên có thể tiếp tục được điều chỉnh dựa trên nhu cầu cần giảm đau thêm và đáp ứng giảm đau của bệnh nhân với các miếng dán.

Để tăng liều, nên thay thế một miếng dán lớn hơn miếng dán mà hiện đang được dùng, hoặc nên dán kết hợp các miếng dán ở những nơi khác nhau để đạt được liều lượng mong muốn. Khuyến cáo không sử dụng quá hai miếng dán cùng một lúc, không phụ thuộc vào hàm lượng. Không nên dùng một miếng dán mới ở cùng một vị trí trên da trong 3-4 tuần tiếp theo (xem phần **Được động học**). Cần theo dõi bệnh nhân cẩn thận và thường xuyên để đánh giá liều lượng tối ưu và thời gian điều trị.

Chuyển đổi từ các thuốc opioid:

Norspan® có thể được sử dụng như là một thuốc thay thế cho điều trị bằng các thuốc opioid khác. Những bệnh nhân này cần được bắt đầu với liều thấp nhất có sẵn (Miếng dán **Norspan®** 5 µg/h) và tiếp tục dùng thuốc giảm đau bổ sung tác dụng ngắn (xem phần **Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác**) trong thời gian điều chỉnh liều, theo yêu cầu.

Bệnh nhân dưới 18 tuổi:

Do **Norspan®** chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân dưới 18 tuổi, không khuyến cáo sử dụng **Norspan®** ở những bệnh nhân dưới mức tuổi này.

Người cao tuổi:

Không cần điều chỉnh liều của **Norspan®** ở những bệnh nhân cao tuổi.

Bệnh nhân suy thận:

Không cần điều chỉnh liều lượng đặc biệt của **Norspan®** ở những bệnh nhân suy thận.

Bệnh nhân suy gan:

Buprenorphin được chuyển hóa qua gan. Cường độ và thời gian tác dụng của nó có thể bị ảnh hưởng ở những bệnh nhân có chức năng gan suy giảm. Do đó bệnh nhân suy gan cần được theo dõi cẩn thận trong khi điều trị với **Norspan®**.

Bệnh nhân suy gan nặng có thể tích lũy buprenorphin trong khi điều trị với **Norspan®**. Cần xem xét các liệu pháp thay thế và **Norspan®** nên được sử dụng một cách thận trọng ở những bệnh nhân này.

Cách dùng miếng dán:

Cần dán **Norspan®** vào vùng da không bị kích ứng, còn nguyên vẹn ở bên ngoài phần trên cánh tay, phần trên ngực, phần trên lưng hoặc các vùng bên của ngực, nhưng không dán vào bất kỳ vùng da nào có những

vết sẹo lớn. Nên dán **Norspan**[®] vào vùng da ít lông hoặc gần như không có lông. Nếu không có những vùng da như vậy, nên cắt lông ở những vùng da đó bằng kéo, không nên cạo.

Nếu phải làm sạch các vùng da dán thuốc, chỉ nên làm sạch với nước sạch. Không được sử dụng xà phòng, rượu, dầu, thuốc nước hoặc các dụng cụ mài mòn. Da phải khô trước khi dán miếng dán. Nên dán **Norspan**[®] ngay lập tức sau khi lấy ra từ bao bì gói kín. Sau khi bỏ các lớp bảo vệ, miếng dán nên được ép chặt vào chỗ đó bằng lòng bàn tay trong khoảng 30 giây, đảm bảo sự tiếp xúc hoàn toàn, đặc biệt là xung quanh các cạnh. Nếu các cạnh của miếng dán bắt đầu tách ra, các cạnh có thể được dán xuống với miếng băng da phù hợp.

Các miếng dán cần được dính liên tục trong 7 ngày.

Tắm, hoặc bơi không ảnh hưởng đến các miếng dán. Nếu một miếng dán rơi ra, nên dán một miếng mới.

Liệu trình điều trị:

Trong mọi trường hợp không nên sử dụng **Norspan**[®] lâu hơn thời gian cần thiết. Nếu điều trị đau lâu dài với **Norspan**[®] là cần thiết theo bản chất và mức độ nghiêm trọng của bệnh, sau đó nên thực hiện giám sát cẩn thận và thường xuyên (nếu cần thiết với các giai đoạn nghỉ trong điều trị) để xác định việc tiếp tục điều trị có cần thiết hay không hoặc ở mức độ nào.

Ngừng điều trị:

Sau khi bỏ miếng dán, nồng độ buprenorphin huyết thanh giảm dần và do đó tác dụng giảm đau được duy trì trong một khoảng thời gian nhất định. Điều này cần được xem xét khi điều trị với **Norspan**[®] được nối tiếp bởi các thuốc nhóm opioid khác. Theo nguyên tắc chung, không nên dùng một opioid tiếp theo trong vòng 24 giờ sau khi loại bỏ các miếng dán. Hiện nay, chỉ có rất ít thông tin về liều khởi đầu của các opioid khác được sử dụng sau khi ngừng dùng miếng dán (xem phần **Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác**).

Bệnh nhân bị sốt hoặc có tiếp xúc với nguồn nhiệt bên ngoài:

Trong khi dùng các miếng dán, bệnh nhân cần được tư vấn để tránh sự tiếp xúc giữa các vị trí dán thuốc với các nguồn nhiệt bên ngoài, chẳng hạn như miếng đệm sưởi ấm, chăn điện, đèn nhiệt, tắm hơi, bồn tắm nước nóng, các đệm chứa nước nóng, vv...do sự gia tăng hấp thu buprenorphin có thể xảy ra. Khi điều trị bệnh nhân sốt, cần lưu ý rằng sốt cũng có thể làm tăng sự hấp thu dẫn đến tăng nồng độ trong huyết tương của buprenorphin và do đó tăng nguy cơ có phản ứng opioid.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định **Norspan**[®] trong các trường hợp:

- Bệnh nhân quá mẫn với hoạt chất buprenorphin hoặc với bất kỳ tá dược nào (xem **Thành phần**)
- Bệnh nhân phụ thuộc opioid và điều trị cai nghiện ma túy
- Các tình trạng mà trung tâm và chức năng hô hấp bị suy giảm nghiêm trọng hoặc có thể bị như vậy
- Bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế MAO hoặc đã dùng các thuốc này trong hai tuần trước (xem phần **Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác**)
- Bệnh nhân bị nhược cơ nặng
- Bệnh nhân bị sáng rực.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Đặc biệt thận trọng khi sử dụng **Norspan**[®] ở những bệnh nhân bị rối loạn co giật, chấn thương đầu, sốc, suy giảm ý thức không rõ nguồn gốc, tổn thương nội sọ hoặc tăng áp lực nội sọ, hoặc ở những bệnh nhân suy gan nặng (xem **Liều lượng và cách dùng**).

Suy hô hấp đáng kể có liên quan với buprenorphin, đặc biệt là khi sử dụng bằng đường tĩnh mạch. Một số ca tử vong do quá liều đã xảy ra khi những người nghiện đã lạm dụng buprenorphin bằng đường tĩnh

mạch, thường là sử dụng đồng thời với các thuốc benzodiazepin. Ngoài ra các ca tử vong do quá liều rượu và các benzodiazepin phối hợp với buprenorphin đã được báo cáo.

Không nên sử dụng **Norspan**[®] để giảm đau trong thời gian ngay sau phẫu thuật hoặc trong các tình huống khác đặc trưng bởi chỉ số điều trị hẹp hoặc có nhu cầu giảm đau thay đổi nhanh chóng.

Các nghiên cứu có đối chứng trên người và động vật cho thấy buprenorphin có nguy cơ phụ thuộc thấp hơn so với thuốc giảm đau chủ vận toàn phần. Ở người, tác dụng gây sảng khoái hạn chế đã được quan sát với buprenorphin. Điều này có thể dẫn đến một số tình trạng lạm dụng chế phẩm và cần thận trọng khi kê toa cho bệnh nhân biết là có, hoặc nghi ngờ có tiền sử lạm dụng ma túy.

Như với tất cả các thuốc opioid, sử dụng lâu dài buprenorphin có thể dẫn đến nghiện thuốc. Các triệu chứng ngừng thuốc (hội chứng cai), khi xảy ra, nói chung là nhẹ, bắt đầu sau 2 ngày và có thể kéo dài đến 2 tuần. Các triệu chứng ngừng thuốc bao gồm kích động, lo âu, căng thẳng, mất ngủ, tăng động, run và rối loạn tiêu hóa.

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

Không được sử dụng đồng thời **Norspan**[®] với IMAO hoặc trên những bệnh nhân được dùng IMAO trong vòng hai tuần trước (xem phần **Chống chỉ định**).

Tác dụng của các hoạt chất khác trên dược động học của buprenorphin:

Buprenorphin được chuyển hóa chủ yếu bởi quá trình glucuronid hóa và với một mức độ thấp hơn (khoảng 30%) bởi CYP3A4. Dùng đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4 có thể dẫn đến nồng độ huyết tương tăng, kèm theo tác dụng tăng cường của buprenorphin.

Một nghiên cứu tương tác thuốc với chất ức chế CYP3A4, ketoconazol không làm tăng nồng độ tối đa trung bình (C_{max}) hoặc mức độ phơi nhiễm buprenorphin (AUC) có ý nghĩa lâm sàng sau khi **Norspan**[®] dùng đồng thời với ketoconazol so với **Norspan**[®] dùng đơn độc.

Chưa có nghiên cứu về tương tác giữa buprenorphin và các chất gây cảm ứng enzym CYP3A4.

Sử dụng đồng thời **Norspan**[®] và các chất gây cảm ứng enzym (ví dụ như phenobarbital, carbamazepin, phenytoin và rifampicin) dẫn đến tăng thanh thải, có thể dẫn đến giảm hiệu quả.

Giảm lưu lượng máu ở gan gây ra bởi một số thuốc gây mê toàn thân (ví dụ như halothan) và các thuốc khác có thể dẫn đến giảm tốc độ thải trừ qua gan của buprenorphin.

Tương tác dược lực học:

Nên thận trọng khi dùng **Norspan**[®] với:

Các benzodiazepin: Sự kết hợp này có thể tăng cường tác dụng gây suy hô hấp nguồn gốc trung ương, có nguy cơ tử vong (xem phần **Cảnh báo và thận trọng**).

Các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương khác: các dẫn xuất opioid khác (thuốc giảm đau và chống ho có chứa ví dụ như morphin, dextropropoxyphen, codein, dextromethorphan hoặc noscapin). Một số thuốc chống trầm cảm, thuốc đối kháng thụ thể H₁ có tác dụng an thần, rượu, các thuốc giải lo âu, thuốc an thần kinh, clonidin và các chất tương tự. Những phối hợp này làm tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương.

Buprenorphin là một chủ vận một phần thụ thể mu nhưng nó được mô tả là có chức năng như một chất chủ vận thụ thể mu đơn thuần ở liều giảm đau thông thường. Những liều này tạo ra mức độ phơi nhiễm buprenorphin tương đương hoặc lớn hơn so với các miếng dán trị liệu qua da **Norspan**[®] 5, 10, và 20 µg/h. Trong các nghiên cứu lâm sàng của **Norspan**[®], các bệnh nhân sử dụng các opioid là chất chủ vận toàn phần thụ thể mu (lên đến 90 mg morphin dùng đường uống hoặc tương đương morphin dùng đường uống mỗi ngày) đã được chuyển sang dùng **Norspan**[®], không có báo cáo về hội chứng cai hoặc hội chứng ngừng thuốc opioid trong thời gian chuyển đổi từ opioid sang **Norspan**[®] (xem phần **Cảnh báo và thận trọng**).

PHỤ NỮ MANG THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ mang thai

Không có dữ liệu từ việc sử dụng **Norspan**[®] ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính trên sinh sản. Chưa rõ các nguy cơ tiềm ẩn đối với người.

Đến cuối thai kỳ, liều cao của buprenorphin có thể gây suy hô hấp ở trẻ sơ sinh thậm chí sau khi sử dụng một thời gian ngắn. Sử dụng lâu dài buprenorphin trong ba tháng cuối của thai kỳ có thể gây ra hội chứng cai ở trẻ sơ sinh.

Vì vậy không nên sử dụng **Norspan**[®] trong khi mang thai và ở phụ nữ có khả năng mang thai không sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả.

Phụ nữ cho con bú

Nghiên cứu ở chuột cho thấy buprenorphin có thể ức chế tiết sữa. Bài tiết của buprenorphin vào sữa ở chuột đã được quan sát. Chưa có dữ liệu về sự bài tiết vào sữa mẹ. Vì vậy nên tránh sử dụng **Norspan**[®] trong thời gian cho con bú.

ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Norspan[®] có ảnh hưởng lớn đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Ngay cả khi được sử dụng theo đúng hướng dẫn, **Norspan**[®] có thể ảnh hưởng đến phản ứng của bệnh nhân với một mức độ mà an toàn giao thông và khả năng vận hành máy móc có thể bị suy giảm. Điều này đặc biệt xảy ra khi bắt đầu điều trị và khi kết hợp với các chất tác dụng trung ương khác bao gồm rượu, thuốc an thần, thuốc bình thần và thuốc ngủ. Những khuyến cáo cho từng cá nhân nên được đưa ra bởi bác sĩ. Không cần thiết có sự hạn chế chung trong các trường hợp đã sử dụng một liều ổn định.

Ở những bệnh nhân bị ảnh hưởng, chẳng hạn như trong thời gian bắt đầu điều trị hoặc đang điều chỉnh liều tới một liều cao hơn, cũng như trong ít nhất 24 giờ sau khi đã gỡ bỏ các miếng dán, những bệnh nhân này không nên lái xe hoặc sử dụng máy móc.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Phản ứng có hại nghiêm trọng có thể liên quan với việc điều trị bằng **Norspan**[®] khi sử dụng trên lâm sàng, tương tự như các phản ứng quan sát với thuốc giảm đau opioid khác, bao gồm suy hô hấp (đặc biệt là khi sử dụng với các chất ức chế thần kinh trung ương khác) và hạ huyết áp (xem phần **Cảnh báo và thận trọng**).

Các tác dụng không mong muốn sau đã xảy ra:

Rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$, $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), rất hiếm gặp ($< 1/10000$), không rõ tần suất (không thể ước tính từ dữ liệu hiện có).

Các rối loạn hệ thống miễn dịch

Ít gặp: quá mẫn

Rất hiếm gặp: phản ứng phản vệ, phản ứng kiểu phản vệ

Các rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Thường gặp: chán ăn

Ít gặp: mất nước

Các rối loạn tâm thần

Thường gặp: lú lẫn, trầm cảm, mất ngủ, căng thẳng,

Ít gặp: rối loạn giấc ngủ, bồn chồn, kích động, giải thể nhân cách

tâm trạng sáng khoái, dễ xúc cảm, lo lắng, ảo giác, ác mộng

Hiếm gặp: rối loạn tâm thần, giảm ham muốn tình dục

Rất hiếm gặp: phụ thuộc thuốc, thay đổi tâm trạng

Các rối loạn hệ thần kinh

Rất thường gặp: đau đầu, chóng mặt, buồn ngủ

Thường gặp: dị cảm

Ít gặp: an thần, loạn vị giác, loạn vận ngôn, giảm cảm giác, giảm trí nhớ, đau nửa đầu, ngất, run, phối hợp bất thường, rối loạn chú ý.

Hiếm gặp: rối loạn sự cân bằng, rối loạn lời nói,

Rất hiếm gặp: Co thắt cơ không tự chủ

Các rối loạn mắt

Ít gặp: khô mắt, mờ mắt

Hiếm gặp: rối loạn thị giác, phù mí mắt, co đồng tử

Rối loạn tai và mê đạo

Ít gặp: ù tai, chóng mặt

Rất hiếm gặp: đau tai

Các rối loạn ở tim

Ít gặp: đau thắt ngực, đánh trống ngực, nhịp tim nhanh

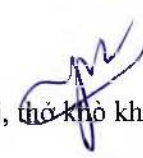
Các rối loạn mạch máu

Thường gặp: giãn mạch

Ít gặp: hạ huyết áp, trụy tuần hoàn, tăng huyết áp, đỏ bùng

Các rối loạn hô hấp, ngực và trung thất

Thường gặp: khó thở

Ít gặp: hen suyễn trầm trọng hơn, ho, giảm oxy máu, viêm mũi, thở khó khè, tăng thông khí, nấc

Hiếm gặp: ức chế hô hấp, suy hô hấp

Các rối loạn tiêu hóa

Rất thường gặp: táo bón, khô miệng, buồn nôn, nôn

Thường gặp: đau bụng, tiêu chảy, khó tiêu

Ít gặp: đầy hơi

Hiếm gặp: viêm túi thừa, khó nuốt, tắc ruột

Các rối loạn gan mật

Hiếm gặp: cơn đau quặn mật

Các rối loạn da và mô dưới da

Rất thường gặp: ngứa, ban đỏ

Thường gặp: phát ban, đỏ mề hôi, ban đỏ

Ít gặp: da khô, phù mắt, nổi mề đay

Rất hiếm gặp: nổi mụn, mụn nước

Các rối loạn cơ xương và mô liên kết

Ít gặp: chuột rút cơ, đau cơ, yếu cơ, co thắt cơ

Các rối loạn thận và tiết niệu

Ít gặp: rối loạn bí tiểu, tiểu tiện

Các rối loạn hệ sinh sản và vú

Hiếm gặp: rối loạn chức năng cương dương, rối loạn chức năng tình dục

Các rối loạn toàn thân và các tình trạng tại vị trí dùng thuốc

Rất thường gặp: ngứa tại vị trí dán thuốc, phản ứng tại vị trí dán thuốc

Thường gặp: uể oải, suy nhược, đau, phù ngoại biên, ban đỏ tại vị trí dán thuốc, nổi ban tại vị trí dán thuốc, đau ngực

Ít gặp: mệt mỏi, triệu chứng giống cúm, sốt, rét run, khó chịu, phù, hội chứng ngừng thuốc

Hiếm gặp: viêm tại vị trí dán thuốc

Các xét nghiệm

Ít gặp: tăng alanine aminotransferase, giảm trọng lượng

Chấn thương, ngộ độc và các tai biến về quy trình sử dụng

Ít gặp: chấn thương do tai nạn, ngã

* Trong một số trường hợp, phản ứng dị ứng muộn tại chỗ xảy ra với dấu hiệu rõ rệt của tình trạng viêm. Trong những trường hợp này, phải ngừng điều trị bằng **Norspan**[®].

Buprenorphin ít có nguy cơ bị phụ thuộc thể chất. Sau khi ngừng dùng **Norspan**[®], các triệu chứng ngừng thuốc dường như ít xảy ra. Điều này có thể là do sự phân tách rất chậm của buprenorphin từ các thụ thể opioid và do giảm dần nồng độ trong huyết tương của buprenorphin (thường là trong khoảng thời gian 30 giờ sau khi bỏ các miếng dán cuối cùng). Tuy nhiên, sau khi sử dụng **Norspan**[®] trong thời gian dài, có thể không loại trừ hoàn toàn các triệu chứng cai thuốc tương tự như xảy ra trong quá trình ngừng các thuốc opioid. Những triệu chứng này bao gồm kích động, lo âu, căng thẳng, mất ngủ, tăng động, run và rối loạn tiêu hóa.

Thông báo cho bác sỹ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU

Triệu chứng: Các triệu chứng tương tự như thuốc giảm đau tác dụng trung ương khác. Các triệu chứng bao gồm suy hô hấp, an thần, buồn ngủ, buồn nôn, nôn, trụy tim mạch và co đồng tử đáng kể.

Điều trị: Gỡ bỏ các miếng dán khỏi da của bệnh nhân. Thiết lập và duy trì một đường thở, hỗ trợ hoặc kiểm soát hô hấp như được chỉ định và duy trì nhiệt độ cơ thể và cân bằng thể dịch đầy đủ. Nên sử dụng oxy, dịch truyền, thuốc co mạch và các biện pháp hỗ trợ khác như được chỉ định.

Một chất đối kháng opioid, ví dụ như naloxon có thể đảo ngược tác dụng của buprenorphin. Liều naloxon có thể là trong khoảng 5 đến 12 mg dùng đường tĩnh mạch. Khởi phát tác dụng của naloxone có thể bị trì hoãn đến 30 phút hoặc nhiều hơn. Duy trì thông khí đầy đủ là quan trọng hơn so với điều trị bằng naloxon.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc giảm đau, nhóm opioid; mã ATC: N02 AE01

Buprenorphin là một chủ vận opioid một phần, tác động tại các thụ thể opioid mu. Nó cũng có tác dụng đối kháng với các thụ thể opioid kappa.

Hiệu quả đã được chứng minh trong năm nghiên cứu pha III then chốt trong khoảng thời gian lên đến 12 tuần ở những bệnh nhân đau không ác tính có nguồn gốc khác nhau. Những bệnh nhân này bao gồm những bệnh nhân thoái hóa khớp mức độ vừa và nặng và đau lưng. **Norspan**[®] đã chứng minh làm giảm điểm đau có ý nghĩa lâm sàng (khoảng 3 điểm trên thang BS-11) và kiểm soát đau lớn hơn đáng kể so với placebo.

Một nghiên cứu nhân mở kéo dài (n = 384) cũng đã được thực hiện trên những bệnh nhân đau không ác tính. Với liều mạn tính, 63% số bệnh nhân được duy trì kiểm soát đau trong vòng 6 tháng, 39% bệnh nhân kiểm soát đau trong 12 tháng, 13% bệnh nhân kiểm soát đau trong vòng 18 tháng và 6% kiểm soát đau trong 21 tháng. Khoảng 17% đã được ổn định với liều 5mg, 35% với liều 10mg và 48% với liều 20mg.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Đã có bằng chứng về chu trình gan ruột.

Các nghiên cứu ở chuột không mang thai và mang thai cho thấy buprenorphin qua hàng rào máu-não và hàng rào nhau thai. Nồng độ thuốc trong não sau khi tiêm (trong đó chỉ tính buprenorphin dạng không đổi), cao hơn sau khi uống 2-3 lần. Sau khi tiêm bắp hoặc uống, buprenorphin dường như tích tụ trong lòng ống tiêu hóa của thai nhi - có lẽ do bài tiết qua mật, do chu trình gan ruột chưa phát triển đầy đủ.

Mỗi miếng dán giải phóng lượng ổn định của buprenorphin trong khoảng thời gian lên đến bảy ngày. Trạng thái ổn định đạt được trong lần dùng đầu tiên. Sau khi gỡ bỏ **Norspan**[®], nồng độ buprenorphin giảm dần, giảm khoảng 50% trong 12 giờ (trong khoảng 10-24 giờ).

Hấp thu:

Sau khi dán **Norspan**[®], buprenorphin khuếch tán từ các miếng dán qua da. Trong các nghiên cứu được lý lâm sàng, giá trị trung vị của thời gian để "**Norspan**[®] 10 µg/h" giải phóng nồng độ buprenorphin ở mức còn có thể phát hiện được (25 picogram/ml) là khoảng 17 giờ. Phân tích lượng buprenorphin còn lại trong các miếng dán sau khi sử dụng 7 ngày cho thấy 15% liều nạp ban đầu đã được giải phóng. Một nghiên cứu về sinh khả dụng, so với đường tiêm tĩnh mạch, khẳng định rằng lượng thuốc này được hấp thu toàn thân. Nồng độ buprenorphin vẫn tương đối hằng định trong thời gian 7 ngày dùng miếng dán.

Vị trí dán thuốc:

Một nghiên cứu ở người khỏe mạnh đã chứng minh rằng được động học của buprenorphin giải phóng từ **Norspan**[®] tương tự nhau khi dán trên bên ngoài cánh tay, phần trên ngực, phần trên lưng hoặc mặt bên cạnh của ngực (đường giữa nách, khoang liên sườn thứ 5). Sự hấp thu khác nhau ở một mức độ nhất định, phụ thuộc vào vị trí dán và mức độ hấp thu nhiều nhất, cao hơn khoảng 26% khi dán ở lưng so với các mặt bên của ngực.

Trong một nghiên cứu ở những người khỏe mạnh dùng **Norspan**[®] nhiều lần ở cùng một vị trí, đã quan sát thấy mức độ hấp thu gần như tăng gấp đôi trong khoảng thời gian còn lại 14 ngày. Vì lý do này, khuyến cáo thay đổi vị trí dán thuốc, và không nên dán một miếng dán mới tại cùng một vị trí trong 3-4 tuần.

Trong một nghiên cứu trên những người khỏe mạnh, khi dán một miếng đệm nóng trực tiếp trên miếng dán trị liệu qua da đã làm tăng thoáng qua từ 26 - 55% nồng độ trong máu của buprenorphin. Các nồng độ trở lại bình thường trong vòng 5 giờ sau khi loại bỏ nguồn nhiệt. Do vậy, không nên để các miếng dán tiếp xúc trực tiếp với các nguồn nhiệt như chai nước nóng, miếng đệm nóng hoặc chăn điện. Một miếng đệm nóng tiếp xúc tại vị trí dán **Norspan**[®] ngay sau khi loại bỏ miếng dán, không làm thay đổi hấp thu thuốc từ kho dự trữ ở da.

Phân bố:

Buprenorphin liên kết với protein huyết tương khoảng 96%.

Nghiên cứu của buprenorphin dùng đường tĩnh mạch đã cho thấy một thể tích phân bố lớn, gợi ý sự phân bố rộng rãi của buprenorphin. Trong một nghiên cứu của buprenorphin dùng đường tĩnh mạch ở người khỏe mạnh, thể tích phân bố ở trạng thái ổn định là 430L, phản ánh thể tích phân bố lớn và tính thân lipid của hoạt chất.

Sau khi tiêm tĩnh mạch, buprenorphin và các chất chuyển hóa của nó được bài tiết vào đường mật, và trong vòng vài phút, phân bố vào dịch não tủy. Nồng độ buprenorphin xuất hiện trong dịch não tủy vào khoảng 15% đến 25% nồng độ trong huyết tương cùng thời điểm.

Chuyển dạng sinh học và thải trừ:

Chuyển hóa của buprenorphin ở da sau khi dán **Norspan**[®] là không đáng kể. Sau khi dán thẩm thấu qua da, buprenorphin được thải trừ thông qua chuyển hóa ở gan, tiếp theo là thải trừ qua mật và bài tiết qua thận với các chất chuyển hóa hòa tan. Chuyển hóa ở gan, thông qua enzyme CYP3A4 và UGT1A1/1A3, dẫn đến hai chất chuyển hóa chính tương ứng là norbuprenorphin và buprenorphine-3-O-glucuronid. Norbuprenorphin được glucuronid hóa trước khi thải trừ. Buprenorphin cũng được thải trừ qua phân. Trong một nghiên cứu ở những bệnh nhân sau phẫu thuật, thanh thải toàn phần của buprenorphin cho thấy khoảng 55L/h.

Norbuprenorphin là chất chuyển hóa có hoạt tính duy nhất đã biết của buprenorphin.

Tác dụng của buprenorphin trên được động học của các hoạt chất khác:

Dựa trên các nghiên cứu *in vitro* ở microsomes người và tế bào gan, buprenorphin không có khả năng ức chế quá trình chuyển hóa xúc tác bởi các enzyme CYP450 CYP1A2, CYP2A6 và CYP3A4 ở các nồng độ đạt được bằng việc sử dụng miếng dán **Norspan**[®] 20µg/h. Tác dụng trên chuyển hóa xúc tác bởi CYP2C8, CYP2C19 và CYP2C9 chưa được nghiên cứu.

BẢO QUẢN

Bảo quản không quá 30°C.

Đề xa tầm tay trẻ em

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 2 miếng dán trị liệu qua da.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

NHÀ SẢN XUẤT

LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, Lohmannstrasse 2, D-56626 Andernach, Germany.

CHỦ SỞ HỮU GIẤY PHÉP LƯU HÀNH SẢN PHẨM

Mundipharma Pharmaceuticals Pte. Ltd., Singapore

®: **NORSPAN** là nhãn hiệu đã đăng ký



TUQ. CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng



Nguyễn Phương
TRƯỞNG ĐẠI DIỆN