

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Buprenorphine Sandoz 35 mikrogramů/h transdermální náplast  
Buprenorphine Sandoz 52,5 mikrogramů/h transdermální náplast  
Buprenorphine Sandoz 70 mikrogramů/h transdermální náplast

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

[35 mikrogramů/h:]

Jedna transdermální náplast obsahuje buprenorphinum 20 mg.

Plocha obsahující léčivou látku: 25 cm<sup>2</sup>.

Nominální rychlost uvolňování: 35 mikrogramů buprenorfinu za hodinu (po dobu 96 hodin).

[52,5 mikrogramů/h:]

Jedna transdermální náplast obsahuje buprenorphinum 30 mg.

Plocha obsahující léčivou látku: 37,5 cm<sup>2</sup>.

Nominální rychlost uvolňování: 52,5 mikrogramů buprenorfinu za hodinu (po dobu 96 hodin).

[70 mikrogramů/h:]

Jedna transdermální náplast obsahuje buprenorphinum 40 mg.

Plocha obsahující léčivou látku: 50 cm<sup>2</sup>.

Nominální rychlost uvolňování: 70 mikrogramů buprenorfinu za hodinu (po dobu 96 hodin).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Transdermální náplast.

[35 mikrogramů/h:]

Obdélníková béžová náplast se zaoblenými rohy a s potiskem „Buprenorphin“ a „35 µg/h“ v modré barvě.

[52,5 mikrogramů/h:]

Obdélníková béžová náplast se zaoblenými rohy a s potiskem „Buprenorphin“ a „52,5 µg/h“ v modré barvě.

[70 mikrogramů/h:]

Obdélníková béžová náplast se zaoblenými rohy a s potiskem „Buprenorphin“ a „70 µg/h“ v modré barvě.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Středně silné až silné bolesti při nádorovém onemocnění a silné bolesti, které nereagují na neopioidní analgetika.

Přípravek Buprenorphine Sandoz není vhodný k léčbě akutní bolesti.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

## Dávkování

### *Pacienti starší 18 let*

Dávku je nutno upravit podle stavu jednotlivého pacienta (intenzita bolesti, míra utrpení, individuální odezva na léčbu). Je nutno podávat nejnižší možnou dávku zajišťující přiměřenou úlevu od bolesti. K zajištění takovéto adaptivní léčby jsou k dispozici tři síly náplastí: Buprenorphine Sandoz 35 mikrogramů/h, Buprenorphine Sandoz 52,5 mikrogramů/h a Buprenorphine Sandoz 70 mikrogramů/h.

*Volba počáteční dávky:* u pacientů, kteří dosud neužívali žádná analgetika, musí být léčba zahájena náplastí nejnižší síly (Buprenorphine Sandoz 35 mikrogramů/h). Pacienti, kterým byla podávána analgetika 1. stupně dle WHO (neopioidní) nebo analgetika 2. stupně dle WHO (slabé opioidy), musí také zahájit léčbu náplastí Buprenorphine Sandoz 35 mikrogramů/h. Podle doporučení WHO je možné v závislosti na celkovém zdravotním stavu pacienta v podávání neopioidních analgetik pokračovat.

Při přechodu z analgetik 3. stupně (silných opioidních analgetik) na přípravek Buprenorphine Sandoz a při volbě počáteční síly náplastí se musí vzít v úvahu charakter předchozího léčivého přípravku, způsob podání a průměrná denní dávka, aby se zabránilo opětovnému návratu bolesti. Obecně se doporučuje dávku titrovat individuálně zahájením léčby nejnižší silou transdermální náplastí (Buprenorphine Sandoz 35 mikrogramů/h). Klinické zkušenosti prokázaly, že u pacientů, kteří užívali vyšší denní dávky silných opioidních analgetik (v rozsahu kolem 120 mg perorálního morfinu), lze léčbu zahájit další vyšší silou transdermální náplastí (viz též bod 5.1).

Během titrace dávky by měla být k dispozici doplňková analgetika s okamžitým účinkem, aby byla umožněna adaptace na individuální dávku v přiměřeném čase.

Potřebná síla přípravku Buprenorphine Sandoz musí odpovídat individuálním potřebám pacienta a musí být pravidelně kontrolována.

Po aplikaci první transdermální náplastí přípravku Buprenorphine Sandoz se sérové koncentrace buprenorfinu zvyšují pozvolna jak u pacientů, kteří byli předtím léčeni analgetiky, tak u pacientů, kteří léčeni nebyli. Z toho důvodu je rychlý nástup účinku zpočátku nepravděpodobný. Proto by se první hodnocení analgetického účinku mělo provést až po 24 hodinách.

Předchozí analgetický léčivý přípravek (kromě transdermálních opioidů) se během prvních 12 hodin po přechodu na přípravek Buprenorphine Sandoz musí podat v původní dávce a v následujících 12 hodinách se na vyžádání pacienta podává vhodná záchranná medikace.

### *Titrace dávky a udržovací léčba*

Přípravek Buprenorphine Sandoz se musí vyměnit nejpozději po 96 hodinách (tj. 4 dnech). Pro pohodlnější používání lze transdermální náplast měnit dvakrát týdně v pravidelných intervalech, např. vždy v pondělí ráno a ve čtvrtek večer. Dávku je nutno titrovat individuálně až do dosažení analgetického účinku. Pokud je analgezie na konci počáteční aplikační doby nedostatečná, lze dávku zvýšit, buď použitím více než jedné transdermální náplastí stejné síly nebo přechodem na další vyšší sílu transdermální náplastí. Ve stejnou dobu nesmějí být aplikovány více než dvě transdermální náplastí, bez ohledu na jejich sílu.

Před aplikací další síly přípravku Buprenorphine Sandoz je třeba vzít v úvahu celkové množství opioidů podávaných navíc k náplastí, tj. celkovou potřebnou dávku opioidů, a podle toho dávku upravit. Pacienti, kteří potřebují během udržovací léčby doplňkové analgetikum (např. z důvodu průlomové bolesti) mohou kromě transdermální náplastí užívat např. 0,2 až 0,4 mg buprenorfinu sublingválně každých 24 hodin. Jestliže je nutné pravidelné přidávání 0,4 až 0,6 mg buprenorfinu sublingválně, musí se použít další síla náplastí.

## Délka podávání

Přípravek Buprenorphine Sandoz se za žádných okolností nesmí podávat déle, než je absolutně nezbytné. Pokud je s ohledem na povahu a závažnost nemoci nutná dlouhodobá léčba bolesti přípravkem

Buprenorphine Sandoz, pak je nutno provádět pečlivé a pravidelné sledování (v případě nezbytnosti s přestávkami v léčbě), aby se zjistilo, zda a v jakém rozsahu je léčba nutná.

#### Vysazování přípravku Buprenorphine Sandoz

Po odstranění přípravku Buprenorphine Sandoz se sérové koncentrace buprenorfinu snižují postupně, a tak je po jistou dobu analgetický účinek zachován. To je nutno vzít v potaz tehdy, kdy po léčbě přípravkem Buprenorphine Sandoz má následovat léčba jinými opioidy. Obecně platí, že následující opioid by se neměl podávat během 24 hodin po odstranění přípravku Buprenorphine Sandoz. Dosud jsou ohledně zahajovací dávky jiných opioidů podávaných po vysazení přípravku Buprenorphine Sandoz k dispozici pouze omezené informace.

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Starší pacienti*

U starších pacientů není úprava dávky přípravku Buprenorphine Sandoz nutná.

##### *Porucha funkce ledvin*

Jelikož farmakokinetika buprenorfinu není během renálního selhání změněna, je jeho použití u pacientů s renální insuficiencí, včetně pacientů na dialýze, možné.

##### *Porucha funkce jater*

Buprenorfin se metabolizuje v játrech. Intenzita a trvání jeho účinku mohou být u pacientů se zhoršenými jaterními funkcemi ovlivněny. Proto je nutné pacienty s jaterní nedostatečností během léčby přípravkem Buprenorphine Sandoz pečlivě sledovat.

##### *Pediatrická populace*

Jelikož přípravek Buprenorphine Sandoz nebyl u pacientů mladších 18 let studován, použití tohoto léčivého přípravku se u těchto pacientů nedoporučuje.

#### Způsob podání

Transdermální použití.

Přípravek Buprenorphine Sandoz se má aplikovat na nepodrážděnou a neochlupenou, rovnou část povrchu kůže, nikoli však na části kůže s rozsáhlými jizvami. Na horní části těla se dává přednost těmto místům: horní část zad nebo na hrudníku pod klíční kostí. Zbytky ochlupení se mají ostříhat nůžkami (neholit). Pokud místo aplikace vyžaduje očištění, mělo by být omyto vodou. Nesmí se používat mýdlo nebo jiné prostředky. Je nutno se vyhybat pleťovým přípravkům, které by mohly ovlivnit adhezi transdermální náplasti v místě vybraném pro aplikaci přípravku Buprenorphine Sandoz.

Kůže musí být před aplikací úplně suchá. Přípravek Buprenorphine Sandoz musí být aplikován bezprostředně po vyjmutí ze sáčku. Po odstranění pásky, se náplast na místo pevně přitlačuje dlaní po dobu přibližně 30 sekund. Koupání, sprchování nebo plavání nemá na náplast vliv.

Přípravek Buprenorphine Sandoz má zůstat nalepen nepřerušovaně po dobu 4 dnů. Po odstranění předchozí transdermální náplasti se nová transdermální náplast Buprenorphine Sandoz musí aplikovat na jinou část kůže. Před aplikací nové transdermální náplasti na stejnou část kůže musí uplynout nejméně jeden týden.

### **4.3 Kontraindikace**

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- pacienti závislí na opioidech a při odvykací léčbě závislosti na narkotikách
- stavy, kdy je vážně porušeno dechové centrum a jeho funkce, nebo kdy k jeho poruše může dojít
- pacienti, kterým jsou podávány inhibitory MAO nebo kteří je užívali během posledních dvou

týdnů (viz bod 4.5)

- pacienti trpící onemocněním myasthenia gravis
- pacienti s deliriem tremens
- v těhotenství (viz bod 4.6).

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Buprenorfin se při akutní alkoholové intoxikaci, konvulzivních poruchách, u pacientů s poraněním hlavy, v šoku, za sníženého stavu vědomí nejasného původu, při zvýšeném intrakraniálním tlaku bez možnosti ventilace smí používat jen se zvýšenou opatrností.

Buprenorfin příležitostně vyvolává útlum dechu. Z toho důvodu je třeba dávat pozor při léčbě pacientů se zhoršenou respirační funkcí nebo u pacientů užívajících léčivé přípravky, které mohou útlum dýchání způsobit.

Riziko plynoucí ze současného užívání se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky  
Současné používání buprenorfinu a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a smrti. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování těchto sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat buprenorfin současně se sedativy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku buprenorfinu na nejkratší možnou současnou dobu léčby.

Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známkám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

##### Poruchy dýchání spojené se spánkem

Opioidy mohou způsobovat poruchy dýchání spojené se spánkem včetně centrální spánkové apnoe (CSA) a hypoxemie spojené se spánkem. Používání opioidů zvyšuje riziko CSA v závislosti na dávce. Je třeba zvážit snížení celkové dávky opioidů u pacientů, u nichž se projevuje CSA.

##### Serotoninový syndrom

Souběžné podávání buprenorfinu a dalších serotonergních látek, např. selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI) nebo tricyklických antidepresiv, může vést k serotoninovému syndromu, což je potenciálně život ohrožující onemocnění (viz bod 4.5).

Pokud je souběžná léčba dalšími serotonergními látkami klinicky opodstatněná, doporučuje se pacienta pečlivě sledovat, a to zejména při zahájení léčby a zvýšení dávky.

Symptomy serotoninového syndromu mohou zahrnovat změny duševního stavu, autonomní nestabilitu, neuromuskulární abnormality a/nebo gastrointestinální symptomy.

V případě podezření na serotoninový syndrom je třeba v závislosti na závažnosti symptomů zvážit snížení dávky nebo přerušení léčby.

Buprenorfin má podstatně nižší schopnost vyvolat závislost, než čistí opioidní agonisté. Podle studií na zdravých dobrovolnících a na pacientech, kterým byl podáván buprenorfin, nebyly pozorovány abstinенční příznaky. Po dlouhodobém užívání buprenorfinu však abstinенční příznaky, podobné abstinенčním příznakům při vysazení opioidů, nelze zcela vyloučit (viz bod 4.8). Těmito příznaky jsou: agitovanost, úzkost, nervozita, nespavost, hyperkineze, třes a gastrointestinální poruchy.

U pacientů zneužívajících opioidy může substituce buprenorfinem předejít abstinенčním symptomům. To vedlo k jistému zneužívání buprenorfinu, a tak je při předepisování pacientům podezřelým ze zneužívání drog nebo pacientům závislým třeba opatrnosti.

Buprenorfin se metabolizuje v játrech. Intenzita a trvání účinku by mohly být u pacientů s poruchami jaterních funkcí změněny. Z toho důvodu takoví pacienti musí být během léčby buprenorfinem pečlivě sledováni.

*Pacienti s horečkou/působení vnějšího tepla*

Horečka a působení vnějšího tepla mohou zvýšit permeabilitu kůže. Teoreticky by se za takových okolností mohly během léčby sérové koncentrace buprenorfinu zvýšit. Proto se při léčbě buprenorfinem musí u pacientů s horečkou nebo v případech zvýšené teploty kůže v důsledku jiných okolností dávat pozor na zvýšenou možnost opioidních reakcí.

Tato transdermální náplast nemá být vystavována nadměrnému teplu (např. sauna, infračervené záření).

**Antidopingové upozornění:** sportovci si musí být vědomi toho, že tento léčivý přípravek může vyvolat pozitivní reakci při sportovních dopingových testech. Používání přípravku Buprenorphine Sandoz jako dopingové látky může ohrozit zdraví.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Při užívání inhibitorů MAO během posledních 14 dnů před podáváním opioidu pethidinu byly pozorovány život ohrožující interakce ovlivňující centrální nervový systém, respirační a kardiovaskulární funkce. Stejně interakce nemohou být vyloučeny ani mezi inhibitory MAO a buprenorfinem (viz bod 4.3).

Buprenorfin je třeba používat s opatrností při souběžném podávání se serotonergními léčivými látkami, např. selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI) nebo tricyklickými antidepresivy, neboť dochází ke zvýšení rizika serotoninového syndromu, což je potenciálně život ohrožující onemocnění (viz bod 4.4).

Pokud se buprenorfin aplikuje spolu s jinými opioidy, anestetiky, hypnotiky, sedativy (viz také odstavec níže), antidepresivy, neuroleptiky a obecně s léky, které tlumí dýchání a centrální nervový systém, mohou být účinky na CNS zesíleny. Totéž platí i pro alkohol.

##### Sedativa, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky

Současné užívání opioidů spolu se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a smrti v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich současného užívání (viz bod 4.4).

Při podání spolu s inhibitory nebo induktory CYP 3A4 může být účinnost buprenorfinu zesílena (inhibitory) nebo zeslabena (induktory).

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Dostatečné údaje týkající se použití buprenorfinu u těhotných žen nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Ke konci těhotenství vysoké dávky buprenorfinu mohou u novorozence vyvolat útlum dýchání dokonce i po krátké době podávání. Dlouhodobé podávání buprenorfinu během posledních tří měsíců těhotenství by mohlo u novorozence způsobit abstinenční příznaky.

Proto je přípravek Buprenorphine Sandoz během těhotenství kontraindikován.

##### Kojení

Buprenorfin se vylučuje do mateřského mléka. Studie na potkanech ukázaly, že buprenorfin může inhibovat kojení.

Přípravek Buprenorphine Sandoz se v průběhu kojení nemá používat.

##### Fertilita

Vliv buprenorfinu na lidskou fertilitu není znám. Buprenorfin ve studiích u zvířat fertilitu neovlivnil (viz bod 5.3).

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Buprenorfin má výrazný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. I když se používá podle pokynů, může buprenorfin ovlivnit pacientovy reakce tak, že naruší schopnost bezpečně řídit a obsluhovat stroje.

To platí zejména na začátku léčby, při jakékoli změně dávky a pokud se buprenorfin podává spolu s jinými centrálně působícími látkami včetně alkoholu, trankvilizérů, sedativ a hypnotik.

Pacienti, kteří jsou takto ovlivněni (např. pociťují točení hlavy, malátnost nebo mají rozmazané či dvojité vidění) nesmějí během používání buprenorfinu a nejméně 24 hodin po jeho odstranění řídit nebo obsluhovat stroje.

Pokud nejsou výše uvedené příznaky přítomny, nemusí být pacienti stabilizovaní na určité dávce nutně omezeni.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky byly zaznamenány po podání buprenorfinových transdermálních náplastí v klinických a poregistračních studiích.

Četnosti jsou uvedeny následovně:

velmi časté ( $\geq 1/10$ )

časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ )

vzácné ( $\geq 1/10\,000$  to  $< 1/1000$ )

velmi vzácné ( $< 1/10000$ )

není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nejčastěji hlášenými systémovými nežádoucími účinky byly nauzea a zvracení.

Nejčastěji hlášenými lokálními nežádoucími účinky byly erytém a svědění.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

| <b>Třídy orgánových systémů</b>     | <b>Velmi časté</b> | <b>Časté</b>         | <b>Méně časté</b>                 | <b>Vzácné</b>                                                                                                        | <b>Velmi vzácné</b>             | <b>Není známo</b> |
|-------------------------------------|--------------------|----------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------|
| <b>Poruchy imunitního systému</b>   |                    |                      |                                   |                                                                                                                      | Závažné alergické reakce*       |                   |
| <b>Poruchy metabolismu a výživy</b> |                    |                      |                                   | Ztráta chuti k jídlu                                                                                                 |                                 |                   |
| <b>Psychiatrické poruchy</b>        |                    |                      | Zmatenost, poruchy spánku, neklid | Psychomimetické účinky (např. halucinace, úzkost, noční můry), pokles libida                                         | Závislost, změny nálad          |                   |
| <b>Poruchy nervového systému</b>    |                    | Závrať, bolest hlavy | Sedace, somnolence                | Zhoršená koncentrace, poruchy řeči, necitlivost, poruchy rovnováhy, parestezie (např. bodavé či pálivé vjemy v kůži) | Svalové fascikulace, parageuzie |                   |
| <b>Poruchy oka</b>                  |                    |                      |                                   | Poruchy zraku, rozmazané vidění, edém víček                                                                          | Mióza                           |                   |
| <b>Poruchy ucha a labyrintu</b>     |                    |                      |                                   |                                                                                                                      | Bolest ucha                     |                   |
| <b>Cévní poruchy</b>                |                    |                      | Oběhové                           | Návaly horka                                                                                                         |                                 |                   |

|                                                   |                 |                    |                                                          |                                              |                          |                                                             |
|---------------------------------------------------|-----------------|--------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------------|
|                                                   |                 |                    | poruchy (jako je hypotenze nebo vzácně i oběhový kolaps) |                                              |                          |                                                             |
| <b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b> |                 | Dušnost            |                                                          | Respirační deprese                           | Hyperventilace, škytavka |                                                             |
| <b>Gastrointestinální poruchy</b>                 | Nauzea          | Zvracení, zácpa    | Sucho v ústech                                           | Pyróza                                       | Říhání                   |                                                             |
| <b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>              | Erytém, svědění | Exantém, diaforéza | Vyrážka                                                  | Kopřivka                                     | Pustuly a puchýřky       | Kontaktní dermatitida, změny zbarvení kůže v místě aplikace |
| <b>Poruchy ledvin a močových cest</b>             |                 |                    | Retence moči, poruchy močení                             |                                              |                          |                                                             |
| <b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>       |                 |                    |                                                          | Zhoršená erekce                              |                          |                                                             |
| <b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>  |                 | Edém, únava        | Vyčerpanost                                              | Abstinenční příznaky*, reakce v místě podání | Bolest hrudníku          |                                                             |

\* viz další informace níže

V některých případech se objevila pozdní alergická reakce s výraznými známkami zánětu. V takových případech se léčba buprenorfinem musí ukončit.

Riziko vzniku závislosti je u buprenorfinu nízké. Vznik abstinčních příznaků po přerušení léčby buprenorfinem je nepravděpodobný. Je to způsobeno velmi pomalým uvolňováním buprenorfinu z opiátových receptorů a pozvolným poklesem sérových koncentrací buprenorfinu (po odstranění poslední transdermální náplasti obvykle po dobu 30 hodin). Po dlouhodobém užívání buprenorfinu však nelze zcela vyloučit rozvoj abstinčních příznaků podobných těm, které se objevují při vysazení opiátů. Tyto příznaky zahrnují: agitovanost, úzkost, nervozitu, nespavost, hyperkinezi, třes a gastrointestinální poruchy.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

## **4.9 Předávkování**

Buprenorfin má široké rozmezí bezpečnosti. V důsledku řízeného uvolňování malého množství buprenorfinu do krevního oběhu jsou vysoké nebo toxické koncentrace buprenorfinu v krvi nepravděpodobné. Maximální sérové koncentrace buprenorfinu po aplikaci transdermální náplasti buprenorfinu 70 mikrogramů/h jsou asi 6krát nižší než po intravenózním podání terapeutické dávky 0,3 mg buprenorfinu.

### Symptomy

V zásadě platí, že při předávkování buprenorfinem se očekávají symptomy podobné jako u jiných centrálně působících analgetik (opioidů). Jsou to: útlum dýchání, sedace, ospalost, nauzea, zvracení, kardiovaskulární selhání a výrazná mióza.

### Léčba

Uplatní se bezodkladná opatření. Dýchací cesty musí být volné (aspirace!). V závislosti na příznacích je nutno udržovat dýchání a krevní oběh. Naloxon má na útlum dechu vyvolaný buprenorfinem omezený vliv. Je nutné podat vysoké dávky buď v opakovaných bolusech nebo infuzí (např. začít bolusovým podáním 1 až 2 mg intravenózně. Po dosažení adekvátního antagonistického účinku se k udržení konstantních plasmatických hladin doporučuje podání infuzí). Proto se musí zavést přiměřená ventilace.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: opioidní analgetika (anodyna), deriváty oripavinu  
ATC kód: N02AE01

#### Mechanismus účinku

Buprenorfin je silný opioid s agonistickou aktivitou na opioidních  $\mu$  receptorech a rovněž s antagonistickou aktivitou na opioidních receptorech  $\kappa$ . Buprenorfin vykazuje obecné charakteristiky morfinu, nicméně má svou specifickou farmakologii a klinické znaky.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Dále je nutné vzít v úvahu, že na analgesii má vliv řada faktorů, např. indikace a klinický stav, cesta podání a interindividuální variabilita, které proto musí být při srovnávání analgetik vzaty v úvahu.

V každodenní klinické praxi jsou opioidy řazeny podle relativní potence, ačkoli je nutno mít na paměti, že jde o zjednodušení.

Relativní potence buprenorfinu v různých lékových formách a v různých klinických podmínkách byla v literatuře popsána následovně:

- morfin p.o.: BUP i.m. jako 1:67 až 150 (jednotlivá dávka; model akutních bolestí)
- morfin p.o.: BUP s.l. jako 1:60 až 100 (jednotlivá dávka; model akutních bolestí; vícečetné dávky, chronické bolesti, nádorové bolesti)
- morfin p.o.: BUP TTS jako 1:75 až 115 (vícečetné dávky, chronické bolesti)

Zkratky:

p.o. = perorálně, i.m. = intramuskulárně; s.l. = sublingválně; TTS = transdermálně; BUP = buprenorfin

Nežádoucí účinky jsou podobné jako u jiných silných opioidních analgetik. Zdá se, že buprenorfin má nižší schopnost vyvolat závislost než morfin.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Obecná charakteristika léčivé látky

Buprenorfin se váže na plasmatické proteiny z asi 96 %.

Buprenorfin se metabolizuje v játrech na N-dealkylbuprenorfin (norbuprenorfin) a na glukuronidové konjugáty. Celkem 2/3 léčivé látky se eliminují v nezměněné formě ve stolici a 1/3 se eliminuje jako konjugáty nezměněného nebo dealkylovaného buprenorfinu močovým systémem. Existují důkazy o enterohepatální recirkulaci.

Studie na nebřezích i březích samicích potkanů ukázaly, že buprenorfin prochází hematoencefalickou bariérou i placentou. Koncentrace v mozku (který obsahoval jen nemetabolizovaný buprenorfin) byly po parenterálním podání 2- až 3krát vyšší než po perorálním podání. Po intramuskulárním nebo perorálním

podání se buprenorfin zjevně kumuluje v gastrointestinálním lumen plodu– zřejmě v důsledku biliární exkrece, protože enterohepatální cirkulace není ještě plně rozvinuta.

#### Charakteristiky buprenorfinových transdermálních náplastí u zdravých dobrovolníků

Po aplikaci buprenorfinové transdermální náplasti se buprenorfin absorbuje kůží. Kontinuální uvolňování buprenorfinu do systémové cirkulace probíhá řízeným uvolňováním z adhezivního matrixového systému na bázi polymeru.

Po počáteční aplikaci buprenorfinové transdermální náplasti plasmatické koncentrace buprenorfinu postupně stoupají a po 12 až 24 hodinách dosahují minimální efektivní koncentrace 100 pg/ml. Ze studií provedených s buprenorfinovou transdermální náplastí 35 mikrogramů/h na zdravých dobrovolnících byly stanoveny průměrné hodnoty  $C_{\max}$  200 až 300 pg/ml a  $t_{\max}$  60 až 80 hodin. V jedné zkřížené studii na dobrovolnících byla aplikována buprenorfinová transdermální náplast 35 mikrogramů/h a 70 mikrogramů/h. V této studii byla u těchto rozdílných sil prokázána závislost na velikosti dávky.

Po odstranění buprenorfinové transdermální náplasti plasmatické koncentrace buprenorfinu setrvale klesají a buprenorfin je eliminován s poločasem přibližně 30 hodin (rozmezí 22 až 36 hodin). V důsledku kontinuální absorpce buprenorfinu z depot v kůži je eliminace pomalejší než po intravenózním podání.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Standardní toxikologické studie neprokázaly žádné známky potenciálního rizika u lidí. Ve studiích s opakovanou aplikací buprenorfinu u potkanů byl pozorován zpomalený nárůst hmotnosti.

Studie fertility a obecné reprodukční kapacity u potkanů neprokázaly žádné škodlivé účinky. Studie na potkanech a králících poskytly důkazy fetotoxicity a zvýšení postimplantačních zmetání, i když pouze při dávkách toxických pro matku.

Studie na potkanech prokázaly zhoršený intrauterinní růst, opožděný vývoj určitých neurologických funkcí a vysokou peri/postnatální mortalitu u novorozenech mláďat po podávání samicím během gestace nebo laktace. Existují důkazy, že k těmto účinkům přispívají komplikovaný porod a snížená laktace. Žádné důkazy o embryotoxicitě včetně teratogenity nebyly u potkanů nebo králíků zaznamenány.

*In vitro* a *in vivo* testy na mutagenní potenciál buprenorfinu nevykázaly žádné klinicky významné účinky.

V dlouhodobých studiích na potkanech a myších nebyly nalezeny žádné známky karcinogenního potenciálu významného pro člověka.

Dostupné toxikologické údaje neukázaly sensibilizující potenciál pomocných látek použitých v transdermálních náplastech.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

*Adhezivní vrstva (obsahující buprenorfin):* povidon K90, kyselina levulová, oleyl-oleát, adhezivní akrylátový kopolymer 387-2054

*Adhezivní vrstva (bez buprenorfinu):* adhezivní akrylátový kopolymer 387-2287

*Separační fólie mezi adhezivními vrstvami s buprenorfinem a bez buprenorfinu:* silikonizovaná pegoterátová fólie 23 µm

*Krycí fólie:* tkaná polyesterová fólie

*Snímatelná fólie (zepředu pokrývající adhezivní vrstvu obsahující buprenorfin):* silikonizovaná pegoterátová fólie 100 µm

Modrý inkoust

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Dětský bezpečnostní sáček je vyroben z kompozitního vrstveného materiálu obsahujícího papír/PET/PE/hliník/Surlyn. Jeden sáček obsahuje jednu transdermální náplast.

*Velikosti balení:*

Balení obsahující 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 18, 20 nebo 24 jednotlivě zabalených transdermálních náplastí.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Použité transdermální náplasti se musí přeložit napůl adhezivní stranou dovnitř, vložit do originálního sáčku a bezpečně zlikvidovat, nebo, kdykoli je to možné, vrátit do lékárny. Všechny použité nebo nepoužité transdermální náplasti se musí likvidovat v souladu s místními požadavky nebo vrátit do lékárny.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sandoz s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4 - Nusle, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Buprenorphine Sandoz 35 mikrogramů/h: 65/077/16-C

Buprenorphine Sandoz 52,5 mikrogramů/h: 65/078/16-C

Buprenorphine Sandoz 70 mikrogramů/h: 65/079/16-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 17.2.2016

Datum posledního prodloužení: 24. 4. 2020

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

28. 5. 2021