

SOUHRN ÚDAJU O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bupretec 35 mikrogramů/h transdermální náplast
Bupretec 52,5 mikrogramů/h transdermální náplast
Bupretec 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 cm².

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

52,5 mikrogramů/h:

Jedna transdermální náplast obsahuje buprenorphinum 30 mg.

Plocha obsahující léčivou látku: 37,5 cm².

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

70 mikrogramů/h:

Jedna transdermální náplast obsahuje buprenorphinum 40 mg.

Plocha obsahující léčivou látku: 50 cm².

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Transdermální náplast

35 mikrogramů/h

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

52,5 mikrogramů/h:

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

70 mikrogramů/h

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Středně silná až silná bolest při nádorovém onemocnění a silná bolest, která nereaguje na neopioidní analgetika.

Bupretec není vhodný k léčbě akutní bolesti.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pacienti starší 18 let

Dávkování má být přizpůsobeno individuálně každému pacientovi (intenzita bolesti, míra utrpení, individuální odezva na léčbu). Má být podána nejnižší možná dávka zajišťující přiměřenou úlevu od bolesti. Jsou k dispozici tři síly náplastí, které zajistí individuálně přizpůsobenou léčbu: Bupretec 35 mikrogramů/h, Bupretec 52,5 mikrogramů/h a Bupretec 70 mikrogramů/h.

Volba počáteční dávky: u pacientů, kteří dosud neužívali žádná analgetika, má být léčba zahájena náplastí nejnižší síly (Bupretec 35 mikrogramů/h). Pacienti, kterým byla podávána analgetika 1. stupně dle WHO (neopioidní) nebo analgetika 2. stupně dle WHO (slabé opioidy), mají také zahájit léčbu náplastí Bupretec 35 mikrogramů/h. V souladu s doporučeními WHO je možné s přihlédnutím k celkovému zdravotnímu stavu pacienta pokračovat v podávání neopioidních analgetik.

Při převádění z analgetik 3. stupně (silných opioidních analgetik) na přípravek Bupretec a výběru počáteční síly transdermální náplasti se musí vzít v úvahu charakter předešlé medikace, způsob podání a průměrná denní dávka, aby se zabránilo recidivě bolesti. Obecně se doporučuje dávku vytitrovat individuálně zahájením léčby nejnižší silou transdermální náplasti (Bupretec 35 mikrogramů/h). Klinické zkušenosti ukazují, že u pacientů, kteří užívali vyšší denní dávky silných opioidních analgetik (v rozmezí kolem 120 mg morfinu p.o.), lze léčbu zahájit nejbližší vyšší silou transdermální náplasti (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.

Po aplikaci první náplasti přípravku Bupretec se sérové koncentrace buprenorfinu zvyšují pozvolna jak u pacientů, kteří byli předtím léčeni analgetiky, tak u pacientů, kteří léčení nebyli. Z toho důvodu je rychlý nástup účinku na začátku léčby nepravděpodobný. Proto by se první hodnocení analgetického účinku mělo provést až po 24 hodinách.

Předchozí analgetická léčba (s výjimkou transdermálních opioidů) se má během prvních 12 hodin po převedení na přípravek Bupretec podávat v původní dávce a v následujících 12 hodinách má být podávána vhodná úlevová medikace podle potřeby.

Titrace dávky a udržovací léčba:

Náplast přípravku Bupretec má být vyměněna nejpozději po 96 hodinách (4 dnech). Aby užívání bylo pohodlné, je možné měnit náplast v pravidelných intervalech dvakrát týdně, např. každé pondělí ráno a čtvrtek večer. Dávka by měla být titrována individuálně až do dosažení analgetického účinku. Jestliže není analgezie na konci počáteční aplikační doby dostatečná, je možné dávku zvýšit, buď použitím více než jedné léčivé náplasti stejné síly nebo přechodem na léčivou náplast se silnějším účinkem. Současně by neměly být aplikovány více než dvě léčivé náplasti, bez ohledu na jejich sílu.

Před aplikací další síly náplasti přípravku Bupretec je třeba vzít v úvahu celkové množství opioidů podávaných navíc k náplasti, tj. celkovou potřebnou dávku opioidů, a podle toho dávku přizpůsobit. Pacienti, kteří potřebují doplňkové analgetikum (např. z důvodu průlomové bolesti) během udržovací léčby, smějí navíc kromě náplasti užívat každých 24 hodin 0,2 – 0,4 mg buprenorfinu sublinguálně. V případě potřeby pravidelného podávání 0,4 – 0,6 mg buprenorfinu sublinguálně, má být použita další síla náplasti.

Délka léčby

Přípravek Bupretec nemá být za žádných okolností podáván déle než je absolutně nutné. Jestliže je vzhledem k povaze a závažnosti onemocnění třeba dlouhodobá léčba bolesti přípravkem

Bupretec, pak by měla být pečlivě a pravidelně vyhodnocována (pokud je to nezbytné i s přerušением léčby) ke stanovení, zda a v jakém rozsahu je nutná další léčba.

Přerušení léčby přípravkem Bupretec

Po odstranění náplasti Bupretec klesají sérové koncentrace buprenorfinu pozvolna a tím je analgetický efekt udržován ještě po určitou dobu. To je třeba vzít v úvahu, pokud po léčbě přípravkem Bupretec následuje léčba jinými opioidy. Obecně platí pravidlo, že další opioidy nemají být podávány během 24 hodin po odstranění náplasti Bupretec. Pro určení počáteční dávky jiných opioidů podaných po přerušení léčby náplasti Bupretec jsou zatím jen omezené údaje.

Starší pacienti

Úprava dávkování přípravku Bupretec u starších pacientů není nutná.

Pacienti s renální insuficiencí

Vzhledem k tomu, že farmakokinetika buprenorfinu není u renálního selhání změněna, je možné ho použít u pacientů s renální insuficiencí, včetně pacientů dialyzovaných.

Pacienti s hepatální insuficiencí

Buprenorfin je metabolizován v játrech. Intenzita a trvání účinku mohou být změněny u pacientů s poruchou funkce jater. Z toho důvodu pacienti s insuficiencí jater mají být během léčby přípravkem Bupretec pečlivě monitorováni.

Pediatrická populace

Jelikož přípravek Bupretec nebyl studován na pacientech do 18 let, použití léčivého přípravku u těchto pacientů se nedoporučuje.

Způsob podání

Přípravek Bupretec má být aplikován na nepodrážděný, čistý a neochlupený hladký povrch kůže, ale nikoli na místa s rozsáhlými jizvami. Na horní části těla se dává přednost těmto místům: horní část zad nebo pod klíční kostí na hrudníku. Zbývající ochlupení má být ostříháno nůžkami (ne holit). Je-li potřeba očistit místo aplikace, má být omyto vodou. Nemá se používat mýdlo nebo jiné prostředky. Nemají se používat pleťové přípravky, které by mohly, v místě vybraném pro aplikaci přípravku Bupretec, ovlivnit přilnavost náplasti.

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

Náplast přípravku Bupretec má být nošena nepřetržitě po dobu maximálně 4 dnů. Další náplast přípravku Bupretec má být po odstranění předchozí náplasti aplikována na jinou část kůže. Před aplikací nové náplasti na stejnou část kůže má 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
- stavy, kdy je vážně porušeno dechové centrum a jeho funkce, nebo k jeho poruše může dojít
- pacienti, kterým jsou podávány inhibitory MAO nebo je užívali během posledních dvou týdnů (viz bod 4.5)
- pacienti trpící myasthenia gravis
- pacienti v deliriu tremens

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Buprenorfin se musí užívat jen se zvláštní opatrností při akutní alkoholové intoxikaci, křečových stavech, u pacientů s poraněním hlavy, v šoku, za sníženého stavu vědomí nejasného původu, při zvýšeném intrakraniálním tlaku bez možnosti ventilace.

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

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.

Riziko plynoucí ze současného užívání se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky

Současné užívání přípravku Bupretec 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 přípravek Bupretec současně se sedativy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby.

Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známám 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).

Serotoninový syndrom

Souběžné podávání přípravku Bupretec a dalších serotonergních látek, např. inhibitorů MAO, 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 po přerušení léčby abstinenční příznaky. Avšak po dlouhodobém užívání buprenorfinu abstinenční příznaky, podobné těm jako při vysazení opioidů, nelze zcela vyloučit (viz bod 4.8). Symptomy jsou: neklid, úzkost, nervozita, nespavost, hyperkineze, třes a gastrointestinální obtíže.

U pacientů zneužívajících opioidy může substituce buprenorfinem předejít abstinenčním symptomům. To vedlo ke zneužívání buprenorfinu a je třeba opatrnosti při předepisování pacientům podezřelým ze zneužívání drog nebo pacientům závislým.

Buprenorfin je metabolizován v játrech. Intenzita a trvání účinku by mohly být změněny u pacientů s poruchami jaterních funkcí. Z toho důvodu takoví pacienti mají být během léčby buprenorfinem pečlivě monitorováni.

Sportovci by si měli být vědomi, že tento léčivý přípravek může vyvolat pozitivní reakci na antidopingové testy.

Pacienti s horečkou/působení vnějšího tepla

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

Transdermální náplast se nemá vystavovat nadměrnému teplu (např. sauna, infračervené záření).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při užívání inhibitorů MAO posledních 14 dnů před podáním opioidu pethidinu byly pozorovány život ohrožující interakce postihující centrální nervový systém, respirační a kardiovaskulární funkce. Stejně interakce mezi inhibitory MAO a buprenorfinem nelze vyloučit (viz bod 4.3).

Pokud je buprenorfin aplikován spolu s jinými opioidy, anestetiky, hypnotiky, sedativy, antidepresivy, neuroleptiky a obecně s léky, které tlumí dýchání a centrální nervový systém, mohou být účinky na CNS zesíleny. Totéž platí také 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).

Opatrnosti je třeba při současném užívání Bupretec se serotonergními léčivými látkami, např. inhibitory MAO, 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).

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici dostatečné údaje týkající se použití buprenorfinu u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro lidi není známo.

Vysoké dávky buprenorfinu ke konci těhotenství mohou vyvolat respirační útlum u novorozence, dokonce i po krátké době podávání. Dlouhodobé podávání buprenorfinu během posledního trimestru těhotenství může způsobit u novorozence abstinenci příznaky.

Z toho důvodu se použití přípravku Bupretec nedoporučuje v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které neužívají účinnou antikoncepci.

Kojení

Buprenorfin je vylučován do mateřského mléka. Studie na potkanech prokázaly, že buprenorfin tlumí tvorbu mléka.

Přípravek Bupretec nemá být používán během kojení.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje o vlivu buprenorfinu na plodnost u lidí. Účinek buprenorfinu na plodnost u zvířat není znám (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 je používán podle návodu, může buprenorfin ovlivnit pacientovy reakce tak, že naruší schopnost bezpečně řídit a obsluhovat stroje.

To platí zejména pro zahájení léčby, při jakékoli změně dávkování, a pokud je buprenorfin podáván spolu s jinými centrálně působícími látkami včetně alkoholu, trankvilizérů, sedativ a hypnotik.

Pacienti, kteří jsou takto ovlivněni (např. pociťují závratě, ospalost nebo rozmazané či dvojité vidění) nemají během používání buprenorfinu a nejméně 24 hodin po jeho odstranění řídit nebo obsluhovat stroje.

Pokud u pacientů stabilizovaných na určité dávce nejsou uvedené příznaky přítomny, nemusí pro ně být léčba nutně překážkou v řízení dopravních prostředků nebo obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky byly zaznamenány po použití buprenorfinu v klinických studiích a postmarketingovém sledování.

Vyjádření četností je následující:

velmi časté ($\geq 1/10$)

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

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

velmi vzácné ($< 1/10000$)

není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nejčastěji hlášené systémové nežádoucí účinky byly nauzea a zvracení.

Nejčastěji hlášené lokální nežádoucí účinky byly erytém a pruritus.

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: závažné alergické reakce

Poruchy metabolismu a výživy

Vzácné: nechutenství

Psychiatrické poruchy

Méně časté: zmatenost, poruchy spánku, neklid

Vzácné: psychotické projevy (např. halucinace, úzkost, noční děsy), pokles libida

Velmi vzácné: závislost, změny nálad

Poruchy nervového systému

Časté: závrať, bolest hlavy

Méně časté: sedace, somnolence

Vzácné: poruchy koncentrace, poruchy řeči, necitlivost, poruchy rovnováhy, parestézie (např. pálivé či bodavé vjemy v kůži)

Velmi vzácné: svalové fascikulace, poruchy chuťového vnímání

Poruchy oka

Vzácné: poruchy vidění, rozmazané vidění, otoky víček

Velmi vzácné: miosa

Poruchy ucha a labyrintu

Velmi vzácné: bolest ucha

Cévní poruchy

Méně časté: oběhové poruchy (jako je hypotenze nebo vzácně i oběhový kolaps)

Vzácné: návaly

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: dyspnoe

Vzácné: deprese dýchání

Velmi vzácné: hyperventilace, škytavka

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: nauzea

Časté: zvracení, zácpa

Méně časté: sucho v ústech

Vzácné: pálení žáhy

Velmi vzácné: říhání

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Velmi časté:	erytém, pruritus
Časté:	exantém, pocení
Méně časté:	vyrážka
Vzácné:	kopřivka
Velmi vzácné:	pustulky, puchýřky
Není známo:	kontaktní dermatitida, změny zbarvení kůže v místě aplikace

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté:	retence moče, poruchy mikce
-------------	-----------------------------

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Vzácné:	pokles erekce
---------	---------------

Čelkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté:	otok, únava
Méně časté:	malátnost
Vzácné:	abstinenční příznaky, reakce v místě podání
Velmi vzácné:	bolest na hrudníku

V některých případech se objeví opožděná alergická reakce se zřetelnými známkami zánětu.

V takových případech má být léčba buprenorfinem ukončena.

Riziko vzniku závislosti je u buprenorfinu nízké. Vznik abstenenčních 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 náplasti obvykle přesahuje dobu 30 hodin). Nicméně po dlouhodobém užívání buprenorfinu nelze vyloučit rozvoj abstenenčních příznaků podobných těm, které se objevují při odebrání 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

4.9 Předávkování

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

Symptomy

V zásadě, při předávkování buprenorfinem jsou očekávány symptomy podobné jako u jiných centrálně působících analgetik (opioidů). Jsou to: útlum dýchání, sedace, somnolence, nauzea, zvracení, kardiiovaskulární selhání a výrazná mióza.

Léčba

Jsou nutná rychlá naléhavá opatření. Udržet volné dýchací cesty (aspirace!), udržovat dýchání a krevní oběh v závislosti na symptomech. Naloxon ovlivňuje tlumivý respirační účinek buprenorfinu jen omezeně. Je třeba podávat vysoké dávky, a to buď ve formě opakovaných bolusů nebo infuze (např. začít bolusem 1-2 mg intravenózně. K dosažení adekvátního antagonistického účinku se doporučuje podání ve formě infuze, udržující konstantní hladiny naxolonu v plazmě.) Nicméně by měla být zahájena přiměřená ventilace.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Opioidní analgetika, deriváty oripavinu
ATC kód: N02AE01

Buprenorfin je silný opioid s agonistickou aktivitou na opioidních μ receptorech a rovněž s antagonistickou aktivitou na opioidních κ receptorech. Buprenorfin vykazuje základní charakteristiky morfinu, ale se svojí specifickou farmakologií a klinickými vlastnostmi.

Dále je nutné vzít v úvahu, že na analgesii má vliv řada faktorů např. indikace a klinický stav, cesta podání a interindividuální variabilita a s tímto je nutno počítat při srovnávání analgetik.

V každodenní klinické praxi jsou různé opioidy řazeny podle relativní účinnosti, ačkoli se jedná o zjednodušení.

Relativní účinnost různých lékových forem a v různých klinických podmínkách byla popsána v literatuře následovně:

- morfin p.o. : BUP i.m. jako 1 : 67 - 150 (jednotlivá dávka; akutní bolest)
- morfin p.o.: BUP s.l. jako 1 : 60 - 100 (jednotlivá dávka; akutní bolest; opakované podání, chronická bolest, nádorová bolest)
- morfin p.o. : BUP TTS jako 1 : 75 - 115 (opakované podání, chronická bolest)

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

Všeobecné charakteristiky léčivé látky

Buprenorfin se váže na plasmatické proteiny z 96%.

Buprenorfin je metabolizován v játrech na N-dealkylbuprenorfin (norbuprenorfin) a na glukuronidové konjugáty. Celkem 2/3 léčivé látky jsou eliminovány v nezměněné formě ve stolici a 1/3 je vyloučena jako konjugáty nezměněného nebo dealkylovaného buprenorfinu močí. To dokládá enterohepatální recirkulaci.

Studie na nebrezích i březích samicích potkanů ukázaly, že buprenorfin prochází hematoencefalickou bariérou i placentární bariérou. Koncentrace v mozku (který obsahoval jen nemetabolizovaný buprenorfin) po parenterálním podání byly 2-3krát vyšší než po perorálním podání. Po intramuskulárním nebo perorálním podání se buprenorfin prokazatelně kumuluje v gastrointestinálním lumen plodu - pravděpodobně cestou biliární exkrece, protože enterohepatální cirkulace není ještě plně rozvinuta.

Charakteristiky buprenorfinu u zdravých dobrovolníků

Po aplikaci buprenorfinu je buprenorfin absorbován kůží. Řízené uvolňování z adhezivního matrixového systému na bázi polymeru zajišťuje plynulý přísun buprenorfinu do krevního oběhu.

Po počáteční aplikaci buprenorfinu plazmatické koncentrace buprenorfinu pozvolna stoupají a po 12-24 hodinách dosahují minimální efektivní koncentrace 100 pg/ml. Ze studií provedených s buprenorfinem 35 mikrogramů/h na zdravých dobrovolnících byly určeny průměrné hodnoty C_{max} 200-300 pg/ml a t_{max} 60-80 hod. V jedné studii se zkříženým uspořádáním, byl aplikovaný buprenorfin 35 µg/h a buprenorfin 70 µg/h zdravým dobrovolníkům. Na této studii byla u rozdílných sil náplastí prokázána závislost na velikosti dávky.

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

5.3 Preklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Standardní toxikologické studie neukázaly žádné známky potenciálního rizika u lidí. V testech s opakovanými dávkami buprenorfinu u potkanů byl nižší přírůstek hmotnosti.

Studie fertility a obecné reprodukční schopnosti u potkanů neprokázaly škodlivé vlivy. Studie na potkanech a králících odhalily známky fetální toxicity a došlo ke zvýšení počtu postimplantačních potratů.

Studie na potkanech ukázaly menší intrauterinní růst, opoždění vývoje určitých neurologických funkcí a vysokou peri/postnatální mortalitu u novorozenech mláďat po podávání samicím během gestace nebo laktace. Jsou důkazy, že komplikovaný porod a snížená laktace přispívaly k těmto účinkům. Žádné údaje o embryotoxicitě včetně teratogenicity u potkanů nebo králíků nebyly zaznamenány.

Testování mutagenního potenciálu buprenorfinu *in vitro* a *in vivo* neprokázalo žádné klinicky významné účinky.

V dlouhodobých studiích na potkanech a myších nebyl prokázán žádný karcinogenní potenciál významný pro člověka.

Dostupná toxikologická data neukázala senzibilizující potenciál pomocných látek v transdermální náplasti.

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

Krycí folie: tkaná polyesterová fólie

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

Modrý inkoust

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

Obsah balení:

Balení obsahuje 4, 5, 8, 10, 16 nebo 24 sáčků jednotlivě zatavených transdermálních náplastí.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Použité transdermální náplasti by měly být složeny napůl adhezivní vrstvou dovnitř, vloženy do původního obalu a bezpečně zlikvidovány, nebo pokud je to možné, vráceny do lékárny. Veškeré použité nebo nepoužité transdermální náplasti musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky nebo vráceny do lékárny.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

G.L.Pharma GmbH.
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Bupretec 35 mikrogramů/h: 65/503/16-C
Bupretec 52,5 mikrogramů/h: 65/504/16-C
Bupretec 70 mikrogramů/h: 65/505/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

12. 4. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

29. 9. 2021