

SOUHRN ÚDAJU O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Buprenorfin Mylan 35 mikrogramů/h transdermální náplast
Buprenorfin Mylan 52,5 mikrogramů/h transdermální náplast
Buprenorfin Mylan 70 mikrogramů/h transdermální náplast

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Buprenorfin Mylan 35 mikrogramů/h, transdermální náplast:
Jedna transdermální náplast obsahuje buprenorphinum 20 mg.
Plocha obsahující léčivou látku: 25 cm².
Nominální rychlost uvolňování: 35 mikrogramů buprenorfinu za hodinu (po dobu 96 hodin).

Buprenorfin Mylan 52,5 mikrogramů/h, transdermální náplast:
Jedna transdermální náplast obsahuje buprenorphinum 30 mg.
Plocha obsahující léčivou látku: 37,5 cm².
Nominální rychlost uvolňování: 52,5 mikrogramů buprenorfinu za hodinu (po dobu 96 hodin).

Buprenorfin Mylan 70 mikrogramů/h, transdermální náplast:
Jedna transdermální náplast obsahuje buprenorphinum 40 mg.
Plocha obsahující léčivou látku: 50 cm².
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

Buprenorfin Mylan 35 mikrogramů/h, transdermální náplast: béžově zbarvená náplast obdélníkového tvaru se zaoblenými rohy a označená modře „Buprenorphin“ a „35 µg/h“.
Buprenorfin Mylan 52,5 mikrogramů/h, transdermální náplast: béžově zbarvená náplast obdélníkového tvaru se zaoblenými rohy a označená modře „Buprenorphin“ a „52,5 µg/h“.
Buprenorfin Mylan 70 mikrogramů/h, transdermální náplast: béžově zbarvená náplast obdélníkového tvaru se zaoblenými rohy a označená modře „Buprenorphin“ a „70 µg/h“.

Náplasti jsou baleny jednotlivě v sáčku.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

Buprenorfin Mylan není vhodný k léčbě akutní bolesti.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pacienti nad 18 let

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

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

Když se přechází z analgetik 3. stupně (silných opioidních analgetik) na přípravek Buprenorfin Mylan a vybírá se počáteční síla náplastí, musí se vzít v úvahu charakter předešlé medikace, způsob podání a zamýšlená denní dávka, aby se zabránilo opětovnému výskytu bolesti. Obecně se doporučuje dávku vytitrovat individuálně zahájením léčby nejnižší silou transdermální náplastí (Buprenorfin Mylan 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 transdermální náplastí se silnějším účinkem (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 náplastí přípravku Buprenorfin Mylan se sérové koncentrace buprenorfinu zvyšují pozvolna u obou skupin pacientů, u těch, kteří byli předtím léčeni analgetiky i u pacientů, kteří léčení nebyli. Z toho důvodu je rychlý nástup účinku zpočátku 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-ti hodin po převedení na přípravek Buprenorfin Mylan podávat v původní dávce a v následujících 12 hodinách má být podávána vhodná úlevová medikace podle potřeby.

Titrace dávky a udržovací léčba:

Náplast přípravku Buprenorfin Mylan by měla 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 náplastí stejné síly nebo přechodem na léčivou náplast se silnějším účinkem. Současně by neměly být aplikovány více než dvě léčivé náplastí, bez ohledu na jejich sílu. Pokud se náplast odlepi před tím, než je třeba ji vyměnit, nemá být tato transdermální náplast znovu použita. Měla by být ihned použita náplast nová.

Před aplikací další síly náplastí přípravku Buprenorfin Mylan je třeba vzít v úvahu celkové množství opioidů podávaných navíc k náplastí, 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 náplastí užívat každých 24 hodin jednu až dvě sublingvální tablety s 0,2 – 0,4 mg buprenorfinu. V případě potřeby pravidelného podávání 0,4 – 0,6 mg buprenorfinu sublingválně, by měla být použita další síla náplastí.

Délka podávání

Přípravek Buprenorfin Mylan nemá být za žádných okolností podáván déle než je absolutně nutné. Jestliže je vzhledem k povaze a síle onemocnění třeba dlouhodobá léčba bolesti přípravkem Buprenorfin Mylan, 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 podávání náplastí Buprenorfin Mylan

Po odstranění náplastí Buprenorfin Mylan klesají sérové koncentrace buprenorfinu pozvolna a tím je analgetický efekt udržován ještě po určitou dobu. To se má brát v úvahu, pokud po léčbě přípravkem

Buprenorfin Mylan následuje léčba jinými opioidy. Obecně platí pravidlo, že další opioidy nemají být podávány během 24 hodin po odstranění náplasti Buprenorfin Mylan. Pro určení intervalu a počáteční dávky jiných opioidů podaných po přerušení léčby náplastí Buprenorfin Mylan jsou zatím jen omezené údaje.

Starší pacienti

Úprava dávkování přípravku Buprenorfin Mylan u starších pacientů není nutná.

Pacienti s renální insuficiencí

Viz bod 4.4.

Pacienti s hepatální insuficiencí

Viz bod 4.4.

Pediatrická populace

Jelikož buprenorfin transdermální náplast nebyl studován na pacientech do 18 let věku, použití léčivého přípravku u těchto pacientů se nedoporučuje.

Způsob podání

Pro transdermální použití.

Přípravek Buprenorfin Mylan by měl 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 by mělo být ostříháno nůžkami (ne holit). Je-li potřeba očistit místo aplikace, má být omyto vodou. Nemělo by se používat mýdlo nebo jiné prostředky. Nemají se používat pleťové přípravky, které by mohly, v místě vybraném pro aplikaci přípravku Buprenorfin Mylan, ovlivnit přilnavost náplasti.

Kůže musí být před aplikací úplně suchá. Buprenorfin Mylan 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 Buprenorfin Mylan by měla být ponechána maximálně 4 dny. Další náplast přípravku Buprenorfin Mylan by měla být po odstranění předchozí náplasti aplikována na jinou část kůže. Před aplikací nové náplasti na stejnou část kůže by měl 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 dýchací centrum a jeho funkce, nebo k jeho poruše může dojít
- pacienti, kterým jsou podávány MAO inhibitory nebo je užívali během posledních dvou týdnů (viz bod 4.5)
- pacienti trpící myasthenia gravis
- pacienti v deliriu tremens
- v těhotenství (viz bod 4.6).

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.

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

Současné užívání přípravku Buprenorfin Mylan 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 Buprenorfin Mylan současně se sedativy, je nutné předepsat nejnížší účinnou dávku na nejkratší možnou 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).

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 abstinenci příznaky. Avšak po dlouhodobém užívání buprenorfinu abstinenci příznaky, podobné těm jako při vysazení opioidů, nelze zcela vyloučit (viz bod 4.8). Tyto symptomy jsou: neklid, úzkost, nervozita, nespavost, hyperkineze, třes a gastrointestinální obtíže.

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

Porucha funkce jater

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.

Porucha funkce ledvin

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

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 se při léčbě přípravkem Buprenorfin Mylan má dávat pozor na zvýšenou možnost opioidních reakcí u pacientů s horečkou nebo v případech zvýšené teploty kůže v důsledku jiných okolností.

Transdermální náplast nemá být vystavena nadměrnému teplu (např. sauna, infračervené záření).

Poruchy dýchání ve spánku

Opioidy mohou způsobovat poruchy dýchání spojené se spánkem, včetně centrální spánkové apnoe (CSA) a hypoxémie spojené se spánkem. Použití 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 přípravku Buprenorfin Mylan 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.

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).

Přípravek Buprenorfin Mylan je třeba používat s opatrností při souběžném podávání s:

- 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).

Sedativa, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, jiné opioidy, anestetika, hypnotika, antidepresiva, neuroleptika, a všeobecně léky tlumící dýchání a centrální nervový systém:

Současné užívání opioidů spolu s těmito léčivými přípravky, 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 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 náplastí 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 abstinenční příznaky.

Z toho důvodu je přípravek Buprenorfin Mylan během těhotenství kontraindikován.

Kojení

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

Přípravek Buprenorfin Mylan nemá být používán během kojení.

Fertilita

Účinek buprenorfinu na lidskou plodnost není znám. Ve studiích na zvířatech fertilita nebyla buprenorfinem ovlivněna (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 (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 transdermální náplasti v klinických a postmarketingových studiích.

Hodnocení jejich četnosti je následující:

velmi časté ($\geq 1/10$)
časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)
vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$)
velmi vzácné ($< 1/10\,000$)
není známo (nelze odhadnout z dostupných dat).

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: závratě, bolesti 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: bolesti ucha

Srdeční poruchy a 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 tkáně

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

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: otok, únava

Méně časté: malátnost

Vzácné: abstinenci příznaky, reakce v místě podání

Velmi vzácné: bolesti na hrudníku

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

V takových případech má být léčba buprenorfinem ukončena.

Riziko vzniku závislosti je u buprenorfinu nízké. Vznik abstinenci příznaků po přerušení léčby buprenorfinem je nepravděpodobný. Je to způsobeno velmi pomalým uvolňováním buprenorfinu z opiatových receptorů a pozvolným poklesem sérových koncentrací buprenorfinu (po odstranění poslední náplasti obvykle přesahují dobu 30 hodin). Nicméně po dlouhodobém užívání buprenorfinu nelze vyloučit rozvoj abstinenci příznaků podobných těm, které se objevují při odebrání opiátů.

Tyto příznaky zahrnují: agitaci, 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, kardiovaskulární 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

Mechanismus účinku

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 znaky.

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.

Klinická účinnost a bezpečnost

V každodenní klinické praxi jsou opioidy řazeny podle relativního účinku, ačkoli se jedná o zjednodušení.

Následující 24 - hodinové perorální dávky morfinu se považují za přibližně ekvivalentní k uvedeným buprenorfinovým náplastem, nicméně při přechodu z důvodu možné hyperalgesie vyvolané opioidy, snižte vypočtenou ekvivalentní dávku nového opioidu o jednu čtvrtinu až jednu polovinu.

Buprenorfin náplasti jsou přibližně ekvivalentní následujícím 24 hodinovým perorálním dávkám morfinu

Sůl morfinu 84 mg denně = buprenorfin 35 mikrogramů transdermální náplasti 4-denní náplast

Sůl morfinu 126 mg denně = buprenorfin 52,5 mikrogramů transdermální náplasti 4-denní náplast

Sůl morfinu 168 mg denně = buprenorfin 70 mikrogramů transdermální náplasti 4-denní náplast

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

Absorpce

Po aplikaci buprenorfinu, je buprenorfin absorbován přes kůži. Plynulé uvolňování buprenorfinu do krevního oběhu probíhá řízeným uvolňováním z adhezivního matrixového systému na bázi polymeru.

Distribuce

Buprenorfin se váže na plasmatické proteiny z 96%.

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

Biotransformace

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

Eliminace

Po odstranění transdermální náplasti buprenorfinu plasmatické koncentrace buprenorfinu stejnoměrně 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 neprokázaly 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, i když pouze v dávkách toxických pro matku.

Studie na potkanech ukázaly menší intrauterinní růst, opoždění vývoje určitých neurologických funkcí a vysokou peri/postnatální mortalitu u novorozenečků 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.

Studie na březích i nebřezích samicích potkanů ukázaly, že buprenorfin prochází hematoencefalickou bariérou i placentou. Koncentrace v mozku (který obsahuje jen nemetabolizovaný buprenorfin) po parenterálním podání byly 2-3krát vyšší než po perorálním podání. Po intramuskulárním nebo perorálním podání se buprenorfin zřejmě kumuluje v gastrointestinální dutině plodu - především cestou biliární exkrece, protože enterohepatální cirkulace není ještě plně rozvinuta.

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

Separální 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 tvořen ze složených vrstev materiálu obsahujících papír/PET/PE/Al/Surlin. Každý sáček obsahuje jednu transdermální náplast.

Obsah balení:

Balení obsahuje 3, 4, 5, 8, 10, 16 nebo 20 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 s 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.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Buprenorfin Mylan 35 mikrogramů/h: 65/062/16-C
Buprenorfin Mylan 52,5 mikrogramů/h: 65/063/16-C
Buprenorfin Mylan 70 mikrogramů/h: 65/064/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. 2. 2016
Datum prodloužení registrace: 21. 4. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

10. 11. 2022