

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Buprenorphine Teva 35 mikrogramů/h transdermální náplast  
Jedna transdermální náplast obsahuje 20 mg buprenorfinu.  
Plocha obsahující léčivou látku: 25 cm<sup>2</sup>.  
Nominální rychlost uvolňování: 35 mikrogramů buprenorfinu za hodinu (během 72 hodin).  
Pomocná látka se známým účinkem: čištěný sójový olej 16 mg

Buprenorphine Teva 52,5 mikrogramů/h transdermální náplast  
Jedna transdermální náplast obsahuje 30 mg buprenorfinu.  
Plocha obsahující léčivou látku: 37,5 cm<sup>2</sup>.  
Nominální rychlost uvolňování: 52,5 mikrogramů buprenorfinu za hodinu (během 72 hodin).  
Pomocná látka se známým účinkem: čištěný sójový olej 24 mg.

Buprenorphine Teva 70 mikrogramů/h transdermální náplast  
Jedna transdermální náplast obsahuje 40 mg buprenorfinu.  
Plocha obsahující léčivou látku: 50 cm<sup>2</sup>.  
Nominální rychlost uvolňování: 70 mikrogramů buprenorfinu za hodinu (během 72 hodin).  
Pomocná látka se známým účinkem: čištěný sójový olej 32 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Transdermální náplast.  
Buprenorphine Teva 35 mikrogramů/h transdermální náplast: béžově zbarvená náplast obdélníkového tvaru se zaoblenými rohy a označená Buprenorphin 35 µg/h.  
Buprenorphine Teva 52,5 mikrogramů/h transdermální náplast: béžově zbarvená náplast obdélníkového tvaru se zaoblenými rohy a označená Buprenorphin 52,5 µg/h.  
Buprenorphine Teva 70 mikrogramů/h transdermální náplast: béžově zbarvená náplast obdélníkového tvaru se zaoblenými rohy a označená Buprenorphin 70 µg/h.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

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

Buprenorphine Teva není vhodný k léčbě akutní bolesti.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

#### *Pacienti nad 18 let*

Dávkování přípravku Buprenorphine Teva má být přizpůsobeno individuálně každému pacientovi dle charakteru jeho obtíží a reakce na léčbu (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: Buprenorphine Teva 35 mikrogramů/h, Buprenorphine Teva 52,5 mikrogramů/h a Buprenorphine Teva 70 mikrogramů/h.

#### Cíle léčby a ukončení léčby

Před zahájením léčby přípravkem Buprenorphine Teva má být společně s pacientem dohodnuta léčebná strategie včetně délky léčby, cílů léčby a plánu ukončení léčby v souladu s pokyny pro léčbu bolesti. Během léčby má lékař s pacientem často komunikovat, aby zhodnotil potřebu pokračování léčby, zvážil její ukončení a v případě potřeby upravil dávkování. Pokud pacient již nevyžaduje léčbu přípravkem Buprenorphine Teva, může být vhodné dávku postupně snižovat, aby se předešlo příznakům z vysazení. Při nedostatečném tlumení bolesti je třeba zvážit možnost hyperalgie, tolerance a progresse základního onemocnění (viz bod 4.4).

#### *Volba počáteční dávky*

U pacientů, kteří dosud neužívali žádná analgetika, má být léčba zahájena náplastí nejnižší síly (Buprenorphine Teva 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 Buprenorphine Teva 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 Buprenorphine Teva 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 (Buprenorphine Teva 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.

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

Po aplikaci první náplastí přípravku Buprenorphine Teva 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.

Analgetikum (kromě transdermálních opioidů), které pacient užíval před zahájením léčby náplastí, má být podáno během prvních 12 hodin po aplikaci přípravku Buprenorphine Teva a v případě potřeby i v následujících 12 hodinách.

#### *Titrace dávky a udržovací léčba*

Náplast musí být odstraněna nejpozději po 72 hodinách (tj. 3 dnech). Dávka má být titrována individuálně až do dosažení analgetického účinku. Jestliže je analgezie na konci počáteční aplikační

doby nedostatečná, dávka může být zvýšena, buď použitím více než jedné náplasti stejné síly nebo přechodem na náplast se silnějším účinkem. Ve stejnou dobu nemají být aplikovány více než dvě náplasti, bez ohledu na jejich sílu.

Před aplikací další síly náplasti přípravku Buprenorphine Teva je třeba vzít v úvahu kromě předešlé náplasti i množství buprenorfinu podaného navíc v sublinguálních tabletách, tj. celkové požadované množství buprenorfinu a dávku podle toho přizpůsobit. Pacienti požadující doplňkové analgetikum (např. kvůli pronikavé bolesti) smejí navíc kromě náplasti užívat každých 24 hodin jednu až dvě sublinguální tablety s 0,2 mg buprenorfinu. Jestliže je nutné pravidelné doplňování 0,4-0,6 mg buprenorfinu sublinguálně, měla by být použita další síla náplasti.

#### *Pediatrická populace*

Jelikož Buprenorphine Teva nebyl studován na pacientech do 18 let věku, použití léčivého přípravku u těchto pacientů se nedoporučuje.

#### *Starší pacienti*

Starší pacienti nevyžadují úpravu dávkování přípravku Buprenorphine Teva.

#### *Pacienti s renální nedostatečností*

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

#### *Pacienti s jaterní nedostatečností*

Buprenorfin je metabolizován v játrech. Intenzita a trvání jeho účinku mohou být ovlivněny u pacientů se zhoršenými jaterními funkcemi. Z toho důvodu pacienti s jaterní nedostatečností mají být během léčby přípravkem Buprenorphine Teva pečlivě monitorováni.

#### Způsob podání

Přípravek Buprenorphine Teva má být aplikován na nepodrážděnou a neochlupenou, rovnou část povrchu kůže, ale ne na části kůže kde jsou rozsáhlé jizvy. Na horní části těla se dává přednost těmto místům: horní část zad nebo pod klíční kostí na hrudníku. Zbytky ochlupení se mají ostříhat nůžkami (ne holit). Pokud místo aplikace vyžaduje očištění, mělo by být omyto vodou. Nemá se používat mýdlo nebo jiné prostředky. Je třeba vyloučit pleťové přípravky, které by mohly ovlivnit adhezi náplasti v místě vybraném pro aplikaci přípravku Buprenorphine Teva.

Kůže musí být před aplikací úplně suchá. Buprenorphine Teva 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. Nemá však být vystavena nadměrnému teplu (např. sauna, infračervené záření).

Náplast přípravku Buprenorphine Teva má zůstat nalepena po dobu 3 dnů. Po odstranění předešlé náplasti má být další náplast přípravku Buprenorphine Teva aplikována na jinou část kůže. Před aplikací nové náplasti na stejnou část kůže má uplynout nejméně jeden týden.

#### Délka podávání

Buprenorphine Teva nemá být za žádných okolností podáván déle než je absolutně nutné. Jestliže je vzhledem k povaze a síle onemocnění třeba dlouhodobého léčení bolesti přípravkem Buprenorphine Teva, je pak nutné provádět pečlivě a pravidelně monitorování (pokud je to nezbytné i s přerušáním léčby) ke stanovení, zda a v jakém rozsahu je nutná další léčba.

#### Přerušování podávání náplasti Buprenorphine Teva

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

### 4.3 Kontraindikace

Buprenorphine Teva je kontraindikován:

- při známé hypersenzitivitě na léčivou látku buprenorfin, sóju, arašídů nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- u pacientů závislých na opioidech a při odvykací léčbě
- při stavech, kdy je vážně porušeno dýchací centrum a jeho funkce, nebo k jeho poruše může dojít
- u pacientů, kterým jsou podávány MAO inhibitory nebo je užívali během posledních dvou týdnů (viz
- 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce)
- u pacientů trpících myasthenia gravis
- u pacientů v deliriu tremens
- v těhotenství (viz bod 4.6).

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

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

Současné používání přípravku Buprenorphine Teva 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 Buprenorphine Teva současně se sedativy, je nutné předepsat nejnižší 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).

Tolerance a porucha užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Při opakovaném podávání opioidů, jako je Buprenorphine Teva, může vzniknout tolerance, fyzická a psychická závislost a porucha užívání opioidů (opioid use disorder, OUD). Opakované používání přípravku Buprenorphine Teva může vést k OUD. Vyšší dávka a delší trvání léčby opioidy může zvýšit riziko vzniku OUD. Zneužití nebo úmyslné zneužití přípravku Buprenorphine Teva může vést k předávkování a/nebo úmrtí. Riziko vzniku OUD je zvýšené u pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou (rodiče nebo sourozenci) poruch spojených s užíváním návykových látek (včetně poruch spojených s konzumací alkoholu), u současných uživatelů tabáku nebo u pacientů s osobní anamnézou jiných duševních poruch (např. velké deprese, úzkosti a poruchy osobnosti).

Před zahájením léčby přípravkem Buprenorphine Teva a v jejím průběhu mají být s pacientem dohodnuty cíle léčby a plán ukončení léčby (viz bod 4.2). Před zahájením léčby a v jejím průběhu má

být pacient rovněž informován o rizicích a příznacích OUD. Pokud se tyto příznaky objeví, mají být pacienti upozorněni, aby kontaktovali svého lékaře.

Pacienty bude třeba sledovat, zda se u nich neprojeví příznaky chování, při kterém vyhledávají drogy (např. příliš časně žádosti o doplnění léků). To zahrnuje kontrolu souběžně užívaných opioidů a psychoaktivních léků (např. benzodiazepinů). U pacientů se známky a příznaky OUD je třeba zvážit konzultaci s odborníkem na závislosti.

Po dlouhodobém užívání přípravku Buprenorphine Teva abstinenční 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.

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 přípravkem Buprenorphine Teva pečlivě monitorováni.

Sportovci si mají být vědomi možnosti, že tento přípravek vykáže pozitivní reakci při dopingovém testu.

#### *Poruchy dýchání ve spánku*

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.

#### *Pediatrická populace*

Jelikož Buprenorphine Teva nebyl studován u pacientů do 18 let věku, použití léčivého přípravku u těchto pacientů se nedoporučuje.

#### *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 Buprenorphine Teva má dávat pozor na zvýšenou možnost opioidních reakcí u pacientů s horečkou nebo v případech zvýšené teploty kůže v důsledku jiných okolností.

#### *Serotoninový syndrom*

Souběžné podávání přípravku Buprenorphine Teva 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.

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

Při užívání MAO inhibitorů 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 MAO inhibitory a přípravkem Buprenorphine Teva (viz bod 4.3).

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

Sedativa, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky

Současné užívání opioidů spolu se sedativy, jako jsou benzodiazepiny, jim podobné látky a gabapentinoidy (gabapentin a pregabalin) může vést k respirační depresi, hypotenzi, hluboké sedaci, kómatu nebo úmrtí (viz bod 4.4). Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich současného používání.

Současné podávání buprenorfinu s anticholinergiky nebo léky s anticholinergní aktivitou (např. tricyklická antidepresiva, antihistaminika, antipsychotika, svalová relaxancia, antiparkinsonika) může vést ke zvýšení nežádoucích anticholinergních účinků.

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

Přípravek Buprenorphine Teva je třeba používat s opatrností při souběžném podávání s:

- 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).

#### **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 člověka není známé.

Ke konci těhotenství vysoké dávky buprenorfinu mohou vyvolat útlum dýchání u novorozence dokonce i po krátké době podávání.

Dlouhodobé podávání buprenorfinu během posledních tří měsíců těhotenství by mohlo způsobit abstinenční příznaky u novorozence.

Z toho důvodu je přípravek Buprenorphine Teva během těhotenství kontraindikován.

##### *Kojení*

Buprenorfin je vylučován do mateřského mléka. Studie na potkanech ukázaly, že buprenorfin inhibuje kojení.

Přípravek Buprenorphine Teva nemá být používán v průběhu kojení.

##### *Fertilita*

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

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

Přípravek Buprenorphine Teva má výrazný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

I když je používán podle návodu, může přípravek Buprenorphine Teva 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 přípravek Buprenorphine Teva podáván spolu s jinými centrálně

působícími látkami včetně alkoholu, trankvilizérů, sedativ a hypnotik.

Pacienti, kteří jsou takto ovlivněni (pocíťují závratě, ospalost nebo rozmazané či dvojitě vidění) nemají během používání přípravku Buprenorphine Teva a nejméně 24 hodin po jeho odstranění řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Následující nežádoucí účinky byly zaznamenány po použití náplastí přípravku Buprenorphine Teva v klinických a postmarketingových studiích.

Hodnocení jejich četnosti je následující:

velmi časté ( $\geq 1/10$ )

časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

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

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

velmi vzácné ( $< 1/10000$ )

není známo (z dostupných údajů nelze určit).

- a) Nejčastěji hlášené systémové nežádoucí účinky byly nauzea a zvracení.
- b) 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 můry), 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, parageuzie

#### **Poruchy oka**

*Vzácné:* poruchy vidění, rozmazané vidění, edém víček

*Velmi vzácné:* miosa

#### **Poruchy ucha a labyrintu**

*Velmi vzácné:* bolesti ucha

#### **Srdeční / 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:* pyróza

*Velmi vzácné:* říhání

### **Poruchy kůže a podkožní tkáň**

*Velmi časté:* erytém, pruritus

*Časté:* exantém, diaforéza

*Méně časté:* vyrážka

*Vzácné:* kopřivka

*Velmi vzácné:* pustulky a 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:* edém, únava

*Méně časté:* vyčerpanost

*Vzácné:* abstinенční příznaky\*, lokální reakce v místě podání

*Velmi vzácné:* bolesti na hrudníku

\* viz bod c)

### **Závislost na lécích**

Opakované používání přípravku Buprenorphine Teva může vést k závislosti na lécích, a to i při terapeutických dávkách. Riziko závislosti na lécích se může lišit v závislosti na individuálních rizikových faktorech pacienta, dávkování a délce léčby opioidy (viz bod 4.4).

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

V takových případech má být léčba přípravkem Buprenorphine Teva přerušena.

Riziko vzniku závislosti je u buprenorfinu nízké. Vznik abstinенčních příznaků po přerušení léčby přípravkem Buprenorphine Teva 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 náplasti Buprenorphine Teva nelze vyloučit rozvoj abstinенčních 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](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 nepravděpodobné vysoké nebo toxické koncentrace buprenorfinu v krvi. Maximum sérové koncentrace buprenorfinu po aplikaci transdermální náplasti Buprenorphine Teva 70 mikrogramů/h je 10krát menší 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 (opiooidů). Jsou to: útlum dýchání, sedace, somnolence, nauzea, zvracení, kardiovaskulární selhání a výrazná mióza.

### *Léčba*

Vyžadují se rychlá naléhavá opatření: uvolnit dýchací cesty (aspirace!), udržovat dýchání a krevní oběh. Opatření závisí na symptomech. Naloxon má jen omezenou prospěšnost při antagonizaci útlumu dýchání. Je nutné podat vysoké dávky buď v opakovaných bolusech nebo infuzí (např. začít bolusovou dávkou 1-2 mg intravenózně a po dosažení adekvátního antagonistického účinku pokračovat infúzí pro udržení konstantní sérové hladiny naloxonu). Z toho důvodu má být zavedena přiměřená ventilace.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Opioidy, deriváty oripavinu  
ATC kód: N02AE01

Buprenorfin je silný opioid s agonistickou aktivitou na opioidních  $\mu$  receptorech a rovněž s antagonistickou aktivitou na opioidních kappa 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.

V každodenní klinické praxi jsou opioidy řazeny podle relativního účinku, 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; vícečetné dávky, chronická bolest, nádorová bolest)
- morfin p.o. : BUP TTS jako 1 : 75 - 115 (vícečetné dávky, 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**

#### **a) Obecná charakteristika léčivé látky**

Buprenorfin se váže na plasmatické proteiny z 96%.

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. Buprenorfin podléhá enterohepatální recirkulaci.

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 gastrointestinálním dutině plodu - především cestou biliární exkrece, protože enterohepatální cirkulace není ještě plně rozvinuta.

## **b) Charakteristiky náplastí buprenorfinu u zdravých dobrovolníků**

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

Po počáteční aplikaci náplastí přípravku Buprenorphine Teva plasmatické koncentrace buprenorfinu postupně stoupají a po 4-12 hodinách dosahují minimální efektivní koncentrace 100 pg/ml.

Ze studií s transdermální náplastí buprenorfinu 35 mikrogramů/h na zdravých dobrovolnících byly určeny průměrné hodnoty  $C_{max}$  273 pg/ml a  $t_{max}$  34 hodin, ze studií s přípravkem Buprenorphine Teva 70 mikrogramů/h byly určeny průměrné hodnoty  $C_{max}$  425 pg/ml a  $t_{max}$  29 hodin. V jedné studii se zkříženým uspořádáním, byly aplikovány náplasti přípravku Buprenorphine Teva 35 mikrogramů/h a Buprenorphine Teva 70 mikrogramů/h zdravým dobrovolníkům. Na této studii byla u rozdílných sil náplastí prokázána závislost na velikosti dávky.

Po odstranění náplasti buprenorfinu plasmatické koncentrace buprenorfinu stejnoměrně klesají a buprenorfin je eliminován s poločasem přibližně 25 hodin (rozmezí 24-27 hodin). V důsledku plynulé nepřetržité, souvislé 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. V testech s opakovanou dávkou buprenorfinu u potkanů byl redukován nárůst 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 při dávkách toxických pro matku.

Při studiích na potkanech byl pozorován zmenšený intrauterinní růst, opožděný vývoj určitých neurologických funkcí a vysoká peri/postnatální mortalita u novorozenech mláďat po podávání samicím během gestace nebo laktace.

Existují důkazy, že komplikovaný porod a snížená laktace přispívají k těmto účinkům. Žádné údaje o embryotoxicitě včetně teratogenity u potkanů nebo králíků nebyly zaznamenány.

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

V dlouhotrvajících studiích na potkanech a myších nebyly nalezeny žádné známky o karcinogenním potenciálu významném pro člověka.

Dosažitelná toxikologická data neukázala sensibilizující potenciál pomocných látek v transdermální náplasti.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Adhezivní vrstva obsahující léčivou látku:

blokové kopolymery styren-butadien-styrenový a styren-butadienový, kalafunová pryskyřice, antioxidanty (2,4-Bis(1,1-dimethylethyl)fenyl)fosfit (3:1); tris(2,4-di-terc-butylfenyl)fosfát), olejový extrakt z listů aloe vera (obsahuje také čištěný sójový olej a tokoferol-alfa-acetát)

Krycí vrstva: složená polyethylenová fólie (barevný polyethylen, termoplastická pryskyřice a hliníkem potažený polyester), modrý inkoust

Ochranná vrstva: silikonizovaná pegoterátová fólie 100 µm (nutné odstranit před aplikací)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Chraňte před mrazem.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

#### *Druh obalu*

Každá transdermální náplast je opatřena snímatelnou silikonizovanou PETP folií a je balena samostatně v zataveném sáčku. Sáček je vyroben z PETP/Aluminium/PE.

Velikosti balení: 4, 5, 8, 10, 16 a 24 (6 x 4) samostatných zatavených sáčků.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
Haarlem, 2031GA  
Nizozemsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Buprenorphine Teva 35 mikrogramů/h transdermální náplast: 65/206/10-C

Buprenorphine Teva 52,5 mikrogramů/h transdermální náplast: 65/207/10-C

Buprenorphine Teva 70 mikrogramů/h transdermální náplast: 65/208/10-C

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

Datum první registrace: 31. 3. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 21. 1. 2014

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

10. 10. 2024