

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Buprenorfin Stada 5 mikrogramů/h transdermální náplast  
Buprenorfin Stada 10 mikrogramů/h transdermální náplast  
Buprenorfin Stada 20 mikrogramů/h transdermální náplast

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

[5 mikrogramů/h]:

Jedna transdermální náplast obsahuje buprenorphinum 5 mg na ploše 6,25 cm<sup>2</sup>; nominální rychlost uvolňování je buprenorphinum 5 mikrogramů za hodinu.

[10 mikrogramů/h]:

Jedna transdermální náplast obsahuje buprenorphinum 10 mg na ploše 12,5 cm<sup>2</sup>, nominální rychlost uvolňování je buprenorphinum 10 mikrogramů za hodinu.

[20 mikrogramů/h]:

Jedna transdermální náplast obsahuje buprenorphinum 20 mg na ploše 25 cm<sup>2</sup>, nominální rychlost uvolňování je buprenorphinum 20 mikrogramů za hodinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Transdermální náplast.

[5 mikrogramů/h]

Béžově zbarvená náplast obdélníkového tvaru se zaoblenými rohy, s modrým potiskem „Buprenorphin“ a „5 µg/h“.

[10 mikrogramů/h]

Béžově zbarvená náplast obdélníkového tvaru se zaoblenými rohy, s modrým potiskem „Buprenorphin“ a „10 µg/h“.

[20 mikrogramů/h]

Béžově zbarvená náplast obdélníkového tvaru se zaoblenými rohy, s modrým potiskem „Buprenorphin“ a „20 µg/h“.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba středně silné nenádorové bolesti v případech, kdy je k dosažení dostatečné analgezie nutné podání opioidů.

Přípravek Buprenorfin Stada není vhodný k léčbě akutní bolesti.

Přípravek Buprenorfin Stada je určen k léčbě dospělých.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

#### *Pacienti od 18 let a starší*

Jako zahajovací dávka se má použít nejnižší dávka přípravku Buprenorfin Stada transdermální náplast o síle 5 mikrogramů/h. Je nutno zvážit předchozí opioidní anamnézu pacienta (viz bod 4.5) i jeho současný celkový a zdravotní stav.

#### *Titrace*

Během zahájení léčby přípravkem Buprenorfin Stada může být zapotřebí podávat pacientům krátkodobě působící doplňková analgetika (viz bod 4.5) podle potřeby až do té doby, než se dosáhne analgetické účinnosti přípravku Buprenorfin Stada.

Dávku buprenorfinu je možné zvyšovat dle indikace po 3 dnech, kdy se ustaví maximální účinek podané dávky. Následná zvýšení dávky lze poté titrovat na základě potřeby doplňkových analgetik a pacientovy analgetické odpovědi na transdermální náplast.

Při zvyšování dávky se používaná transdermální náplast nahradí náplastí o vyšší síle, nebo se k dosažení požadované dávky aplikuje na různá místa kombinace náplastí. Nedoporučuje se aplikovat více než dvě transdermální náplasti ve stejnou dobu; maximální celková dávka buprenorfinu je 40 mikrogramů/hodinu. Pacienty je nutno pečlivě a pravidelně sledovat s cílem stanovit optimální dávku a trvání léčby.

Přípravek Buprenorfin Stada se aplikuje každý 7. den.

#### *Přechod z opioidů*

Přípravek Buprenorfin Stada lze používat jako alternativu k léčbě jinými opioidy. Léčba takových pacientů musí začít na nejnižší dostupné síle (Buprenorfin Stada transdermální náplast o síle 5 mikrogramů/h), přičemž během titrace se podle potřeby musí pokračovat v užívání krátkodobě působících doplňkových analgetik (viz bod 4.5).

#### *Délka léčby*

Přípravek Buprenorfin Stada se za žádných okolností nesmí podávat déle, než je absolutně nezbytné. Pokud je dlouhodobá léčba buprenorfinem vzhledem k povaze a závažnosti onemocnění nezbytná, pak je nutno provádět pečlivě a pravidelně sledování (v případě potřeby s přestávkami v léčbě), aby se stanovilo, zda a v jakém rozsahu je další léčba nutná.

#### *Cíle léčby a její ukončení*

Před zahájením léčby přípravkem Buprenorfin Stada má být společně s pacientem dohodnuta léčebná strategie, včetně délky léčby, cílů léčby a plánu ukončení léčby v souladu s metodickými pokyny pro léčbu bolesti. Během léčby má být lékař v častém kontaktu s pacientem, aby zhodnotil potřebu pokračování léčby, zvážil její ukončení a v případě potřeby upravil dávkování. Pokud pacient již léčbu přípravkem Buprenorfin Stada nevyžaduje, může být vhodné postupně dávku snižovat, aby se předešlo abstinčním příznakům.

Při nedostatečném tlumení bolesti je třeba zvážit možnost hyperalgie, tolerance a progresse základního onemocnění (viz bod 4.4).

Po odstranění transdermální náplasti se sérové koncentrace buprenorfinu snižují postupně, tudíž je analgetický účinek po jistou dobu zachován. To je nutno vzít v úvahu tehdy, kdy má po léčbě buprenorfinem následovat léčba jinými opioidy. Obecně platí pravidlo, že další opioidy nemají být podávány během 24 hodin po odstranění transdermální náplasti. Dosud jsou k dispozici pouze omezené údaje ohledně zahajovací dávky jiných opioidů podávaných po vysazení transdermální náplasti (viz bod 4.5).

### ***Zvláštní skupiny pacientů***

#### *Starší pacienti*

Úprava dávkování buprenorfinu u starších pacientů není nutná.

#### *Porucha funkce ledvin*

Žádná zvláštní úprava dávkování buprenorfinu u pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná.

#### *Porucha funkce jater*

Buprenorfin se metabolizuje v játrech. Intenzita a trvání jeho účinku mohou být u pacientů s poruchou funkce jater ovlivněny. Proto je nutné pacienty s nedostatečnou funkcí jater během léčby přípravkem Buprenorfin Stada pečlivě sledovat.

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se buprenorfin může během léčby přípravkem Buprenorfin Stada kumulovat. U takových pacientů je nutno zvážit jinou léčbu a Buprenorfin Stada používat opatrně, pokud vůbec.

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost buprenorfinu u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

#### Způsob podání

Transdermální podání.

Náplast se nesmí dělit nebo stříhat na části.

Náplast se nesmí použít, pokud je uzavírací spoj na sáčku porušený.

#### *Aplikace náplasti*

Přípravek Buprenorfin Stada se musí aplikovat na nepodrážděnou, neporušenou kůži vnější části nadloktí, horní části hrudníku, horní části zad nebo na stranu hrudníku, nesmí se však aplikovat na části kůže s velkými jizvami. Buprenorfin Stada se aplikuje na relativně neochlupenou nebo téměř neochlupenou kůži. Pokud takové místo není k dispozici, chlupy se musí ostříhat nůžkami, nikoli oholit.

Pokud se místo aplikace musí očistit, smí se to udělat pouze čistou vodou. Mýdla, alkohol, oleje, pleťová mléka nebo abrazivní prostředky se nesmějí používat. Kůže musí být před aplikací transdermální náplasti suchá. Transdermální náplast se musí aplikovat ihned po vyjmutí ze zapečetěného sáčku. Po odstranění ochranné vrstvy se transdermální náplast musí na místo silně tisknout dlaní po dobu přibližně 30 sekund, aby se zajistilo úplné přilnutí, zvláště kolem okrajů. Pokud se okraje transdermální náplasti začnou odchlípnout, lze je připevnit vhodnou náplastí, aby se zabezpečila aplikace po dobu 7 dní. Transdermální náplast má být aplikována po dobu 7 dní nepřetržitě.

Nová transdermální náplast se nesmí na stejné místo na kůži nalepovat následující 3 až 4 týdny (viz bod 5.2).

Koupání, sprchování nebo plavání nemá na transdermální náplast vliv. Pokud by došlo k odlepení náplasti, aplikuje se nová a má být nalepena 7 dní.

### **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 opioidech
- stavy, kdy je vážně porušeno dýchací centrum a jeho funkce, nebo 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 myasthenia gravis
- pacienti v deliriu tremens

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

Buprenorfin se musí používat zvláště opatrně u pacientů s akutní intoxikací alkoholem, poraněním hlavy, v šoku, se sníženou úrovní vědomí nejasného původu, intrakraniálními lézemi nebo se zvýšeným nitrolebním tlakem, anebo u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.2).

U pacientů s křečovými stavy v anamnéze může buprenorfin snižovat práh pro vznik epileptických záchvatů.

Riziko plynoucí ze současného užívání se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky: Současné užívání přípravku Buprenorfin Stada a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování těchto sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Buprenorfin Stada 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).

S buprenorfinem je spojována výrazná respirační deprese, zejména při intravenózním podání. Došlo k řadě úmrtí z předávkování, kdy drogově závislí zneužívali buprenorfin intravenózně, obvykle současně s benzodiazepiny. Dále byla hlášena úmrtí z předávkování v důsledku požívání alkoholu a benzodiazepinů v kombinaci s buprenorfinem.

Vzhledem k tomu, že inhibitory CYP3A4 mohou zvyšovat koncentraci buprenorfinu (viz bod 4.5), má být dávka buprenorfinu u pacientů léčených inhibitory CYP3A4 pečlivě titrována, protože u těchto pacientů může stačit snížená dávka buprenorfinu.

Buprenorfin se nedoporučuje k analgezii v období těsně po operačním zákroku nebo v jiných situacích vyznačujících se úzkým terapeutickým indexem nebo rychle se měnícími požadavky na analgezii.

Kontrolované studie u lidí a zvířat naznačují, že buprenorfin má nižší potenciál k vyvolání závislosti, než čistí opioidní agonisté. U lidí byly u buprenorfinu pozorovány omezené euforizující účinky. To může vést k určitému zneužívání přípravku, a tak je potřebná opatrnost při jeho předepisování pacientům s anamnézou nebo s podezřením na zneužívání léků nebo alkoholu nebo s vážným mentálním onemocněním.

Chronické užívání buprenorfinu může vést k rozvoji fyzické závislosti. Abstinenční příznaky (abstinenční syndrom), pokud se objeví, jsou obecně mírné, začínají po 2 dnech a mohou trvat až 2 týdny. Abstinenční příznaky zahrnují agitovanost, úzkost, nervozitu, nespavost, hyperkinezi, třes a gastrointestinální poruchy.

Sportovci musí mít na paměti, že používání tohoto léčivého přípravku může být příčinou pozitivních výsledků sportovních dopingových testů. Užívání přípravku Buprenorfin Stada jako dopingu může představovat zdravotní riziko.

#### *Pacienti s horečkou nebo vystavení vnějšímu teplu:*

Pacienty je nutno poučit, aby během nošení transdermální náplasti nevystavovali místo aplikace působení vnějších zdrojů tepla, jako jsou vyhřívané podložky, elektrické dečky, ohřívací lampy, sauna, horké lázně a vodní postele s ohřívanou vodou atd., protože může dojít ke zvýšené absorpci buprenorfinu. Při ošetřování pacientů s horečkou je nutno mít na paměti, že horečka rovněž může zvyšovat absorpci, což může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím buprenorfinu a tím ke zvýšenému riziku opioidních reakcí.

#### *Serotoninový syndrom:*

Souběžné podávání přípravku Buprenorfin Stada 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.

*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.

*Tolerance a porucha užívání opioidů (zneužívání a závislost)*

Při opakovaném podávání opioidů, jako je přípravek Buprenorfin Stada, může vzniknout tolerance, fyzická a psychická závislost a porucha užívání opioidů (opioid use disorder, OUD). Opakované užívání přípravku Buprenorfin Stada může vést k OUD. Vyšší dávka a delší trvání léčby opioidy může zvýšit riziko vzniku OUD. Zneužití nebo úmyslné zneužití přípravku Buprenorfin Stada může vést k předávkování a/nebo úmrtí. Riziko vzniku OUD je zvýšené u pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou (rodiče nebo sourozenci) zahrnující poruchy spojené 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 Buprenorfin Stada 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, pacienti mají být 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 i kontrolu současně užívaných opioidů a psychoaktivních léčiv (např. benzodiazepiny). U pacientů se známkami a příznaky OUD je třeba zvážit konzultaci s odborníkem na závislosti.

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

Buprenorfin se nesmí používat současně s inhibitory MAO a u pacientů, kteří inhibitory MAO dostávali v předchozích dvou týdnech (viz bod 4.3).

*Vliv jiných léčivých látek na farmakokinetiku buprenorfinu:*

Buprenorfin se primárně metabolizuje glukuronidací a menší měrou (okolo 30 %) prostřednictvím CYP3A4.

Současná léčba inhibitory CYP3A4 může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím se zesílenou účinností buprenorfinu.

Studie lékové interakce s inhibitorem CYP3A4 ketokonazolem neprokázala klinicky relevantní zvýšení průměrných hodnot maximální ( $C_{max}$ ) nebo celkové (AUC) expozice buprenorfinu při použití buprenorfinu s ketokonazolem v porovnání s použitím buprenorfinu samotného.

Interakce mezi buprenorfinem a induktory enzymu CYP3A4 nebyly studovány.

Současné podávání buprenorfinu a enzymových induktorů (např. fenobarbitalu, karbamazepinu, fenytoinu a rifampicinu) může vést ke zvýšení clearance, což se může projevit snížením účinnosti.

Omezení průtoku krve játry navozené některými celkovými anestetiky (např. halotanem) a dalšími léčivými přípravky může vést ke snížené rychlosti eliminace buprenorfinu v játrech.

*Farmakodynamické interakce:*

Buprenorfin se musí používat s opatrností v kombinaci:

- 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).
- s dalšími látkami tlumícími centrální nervový systém: další deriváty opioidů (analgetika a antitusika obsahující např. morfin, dextropropoxyfen, kodein, dextromethorfan nebo noskapin). Některá antidepresiva, sedativní antagonisté receptoru H1, alkohol, anxiolytika, neuroleptika, klonidin a příbuzné látky. Tyto kombinace zesilují aktivitu tlumící CNS.

Sedativa, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky:

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

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

V typických analgetických dávkách je buprenorfin popisován jako čistý agonista na mí receptorech. V klinických studiích s buprenorfinem byly subjekty léčené opioidy, které jsou plnými agonisty na mí receptorech (až do 90 mg perorálního morfinu nebo ekvivalentů perorálního morfinu za den), převedeny na buprenorfin. Během přechodu z původního opioidu na buprenorfin nebyl hlášen žádný abstinenci syndrom ani abstinenci příznaky z vysazení opioidů (viz bod 4.4).

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

##### Těhotenství

O používání buprenorfinu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje nebo jsou údaje omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Buprenorfin prochází placentou a buprenorfin a aktivní metabolit norbuprenorfin je možné po expozici *in utero* detekovat v séru, moči a mekoniu novorozenců.

Ke konci těhotenství mohou vysoké dávky buprenorfinu u novorozence vyvolat respirační depresi, a to i po krátké době podávání. Dlouhodobé podávání buprenorfinu během posledních tří měsíců těhotenství může vyvolat syndrom z vysazení léku u novorozenců.

Proto se buprenorfin nemá používat během těhotenství a u žen, které mohou otěhotnět a nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud potenciální přínos léčby nepřeváží potenciální riziko pro plod.

##### Kojení

Buprenorfin se vylučuje do lidského mléka. Studie na potkaních prokázaly, že buprenorfin může inhibovat laktaci. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje získané na zvířatech prokázaly vylučování buprenorfinu do mléka (viz bod 5.3). Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Přípravek Buprenorfin Stada se má během kojení používat s opatrností.

##### Fertilita

Žádné údaje o vlivu buprenorfinu na fertilitu nejsou k dispozici. Ve studii fertility a časného embryonálního vývoje nebyl u samců ani samic potkanů pozorován žádný vliv na reprodukční parametry (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 ovlivnit pacientovy reakce do takové míry, že naruší schopnost bezpečně řídit a obsluhovat stroje. To platí zejména na začátku léčby, a pokud se podává spolu s jinými centrálně působícími látkami včetně alkoholu, trankvilizérů, sedativ a hypnotik. Lékař musí dát individuální doporučení. Při používání stabilní dávky není obecné omezení nezbytné.

Pacienti, kteří jsou takto ovlivněni a zaznamenají nežádoucí účinky (např. závratě, ospalost, rozmazané vidění) během zahajování léčby nebo při titrování na vyšší dávku, nesmějí řídit nebo obsluhovat stroje alespoň 24 hodin po odstranění transdermální náplasti.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Závažné nežádoucí účinky, které mohou být spojeny s léčbou buprenorfinem v klinické praxi, jsou podobné závažným nežádoucím účinkům, které se pozorují u ostatních opioidních analgetik, včetně respirační deprese (zvláště při použití spolu s dalšími látkami tlumícími CNS) a hypotenze (viz bod 4.4).

Vyskytly se následující nežádoucí účinky:

Třídy orgánových systémů databáze MedDRA	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100),	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1000)	Velmi vzácné (< 1/10 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
<i>Poruchy imunitního systému</i>			Hypersenzitivita	Anafylaktická reakce		Anafylaktoidní reakce
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>		Anorexie		Dehydratace		
<i>Psychiatrické poruchy</i>		Zmatenost, deprese, insomnie, nervozita, úzkost	Poruchy spánku, neklid, agitovanost, euforická nálada, afektivní labilita, halucinace, noční můry, pokles libida	Psychotická porucha	Léková závislost, změny nálady	Depersonalizace
<i>Poruchy nervového systému</i>	Bolest hlavy, závrať, somnolence	Tremor	Sedace, dysgeuzie, dysartrie, hypestezie, zhoršení paměti, migréna, synkopa, abnormální koordinace pohybů, poruchy	Porucha rovnováhy, porucha řeči	Mimovolní svalové kontrakce	Konvulze

			pozornosti, parestezie			
<b>Poruchy oka</b>			Suché oko, rozmazané vidění	Porucha vidění, otok víček, mióza		
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>			Tinitus, vertigo		Bolest ucha	
<b>Srdeční poruchy</b>			Palpitace, tachykardie	Angina pectoris		
<b>Cévní poruchy</b>			Hypotenze, cirkulační kolaps, hypertenze, zrudnutí	Vazodilatace ortostatická hypotenze		
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>		Dušnost	Kašel, sípání, škytavka	Respirační deprese, respirační selhání, zhoršení astmatu, hyperventi- lace, rinitida		
<b>Gastro- intestinální poruchy</b>	Zácpa, nauzea, zvracení	Bolest břicha, průjem, dyspepsie, sucho v ústech	Flatulence	Dysfagie, ileus		Divertiku- litida
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>						Žlučnicková kolika
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	Svědění, erytém	Vyrážka, pocení, exantém	Suchá kůže, kopřivka	Otok obličeje	Pustuly, puchýře	Kontaktní dermatitida, změna zbarvení kůže v místě aplikace
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>		Svalová slabost	Myalgie, svalové spasmy			
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>			Retence moči, porucha mikce			
<b>Poruchy reprodukční- ho systému a</b>				Erektilní dysfunkce, sexuální		



<i>prsu</i>				dysfunkce		
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Reakce v místě aplikace <sup>1</sup>	Vyčerpanost, astenie, periferní edém	Únava, pyrexie, rigor, otok, syndrom z vysazení léku, dermatitida v místě aplikace*, bolest na hrudi	Onemocnění podobné chřipce		
<b>Vyšetření</b>			Zvýšení hladiny alaninamino-transferázy, úbytek tělesné hmotnosti			
<b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>			Náhodné poranění, pád			

\* V některých případech se objevily pozdní alergické reakce s výraznými známkami zánětu. V takovém případě je nutno léčbu buprenorfinem ukončit.

<sup>1</sup> Zahrnuje erytém v místě aplikace, otok v místě aplikace, svědění v místě aplikace, vyrážku v místě aplikace.

#### Léková závislost

Opakované užívání přípravku Buprenorfin Stada může vést k lékové závislosti, a to i v terapeutických dávkách. Riziko vzniku lékové závislosti se může lišit v závislosti na individuálních rizikových faktorech pacienta, dávkování a délce léčby opioidy (viz bod 4.4).

Riziko fyzické závislosti je u buprenorfinu nízké. Po vysazení buprenorfinu nejsou abstinenční příznaky pravděpodobné. Může tomu tak být v důsledku velmi pomalé disociace buprenorfinu z opioidních receptorů a kvůli postupnému snižování plazmatických koncentrací buprenorfinu (obvykle po dobu 30 hodin po odstranění poslední náplasti). Po dlouhodobém používání buprenorfinu však nelze abstinenční příznaky podobné příznakům po vysazení opioidů zcela vyloučit. 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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## **4.9 Předávkování**

### Příznaky

Lze očekávat symptomy podobné symptomům po jiných centrálně působících analgetikách. Zahrnují respirační depresi, sedaci, ospalost, nauzeu, zvracení, kardiovaskulární kolaps a výraznou miózu.

### Léčba

Všechny transdermální náplasti je nutno z pacientovy kůže odstranit. Je nutno zajistit a udržovat průchodnost dýchacích cest, podle potřeby zavést asistovanou nebo řízenou respiraci a udržovat odpovídající tělesnou teplotu a rovnováhu tekutin. Podle potřeby se má podávat kyslík, intravenózní roztoky, vazopresorické látky a zavést další podpůrná opatření.

Účinky buprenorfinu může zvrátit specifický opioidní antagonist, jako je naloxon, ačkoliv naloxon může být v tomto směru méně účinný, než ostatní  $\mu$ -opioidní agonisté. Léčba kontinuálně podávaným intravenózním naloxonem se má zahájit na obvyklých dávkách, mohou však být nutné i vysoké dávky.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

Buprenorfin je parciálním opioidním agonistou, který působí na opioidním receptoru  $\mu$ . Rovněž vykazuje antagonistickou aktivitu na opioidním receptoru  $\kappa$ .

Účinnost u pacientů s nenádorovou bolestí s různou etiologií byla prokázána v sedmi pivotních studiích fáze III trvajících až 12 týdnů. Studie zahrnovaly pacienty se středně silnými a silnými bolestmi při osteoartróze a bolestmi zad. Buprenorfin v porovnání s placebem prokázal klinicky významné snížení skóre bolesti (přibližně 3 body na stupnici BS-11) a významně lepší zvládání bolesti.

U pacientů s nenádorovou bolestí byla provedena také dlouhodobá, otevřená, prodloužená studie ( $n = 384$ ). Při chronickém podávání byla u 63 % pacientů kontrola bolesti udržena po dobu 6 měsíců, u 39 % pacientů po dobu 12 měsíců, u 13 % pacientů po dobu 18 měsíců a u 6 % po dobu 21 měsíců. Přibližně 17 % pacientů bylo stabilizováno na dávce 5 mg, 35 % na dávce 10 mg a 48 % na dávce 20 mg.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Existují důkazy o enterohepatální recirkulaci.

Studie na nebřezích a březích potkaních prokázaly, že buprenorfin prostupuje hematoencefalickou a placentární bariérou. Koncentrace v mozku (kde se nacházel pouze nezměněný buprenorfin) po parenterálním podání byly 2krát až 3krát vyšší, než po perorálním podání. Po intramuskulárním nebo perorálním podání se buprenorfin zřejmě akumuluje v gastrointestinálním lumen plodu – pravděpodobně v důsledku vylučování do žluči, protože enterohepatální oběh není zcela vyvinut.

Jedna transdermální náplast poskytuje rovnoměrné dávky buprenorfinu po dobu až sedm dní. Ustáleného stavu se dosáhne během první aplikace. Po odstranění buprenorfinu jeho koncentrace klesají s přibližně 50% poklesem za 12 hodin (rozsah 10–24 hodin).

### Absorpce

Po aplikaci přípravku Buprenorfin Stada difunduje buprenorfin z transdermální náplasti kůží. V klinických farmakologických studiích byl medián doby, za kterou transdermální náplasti s buprenorfinem o síle 10 mikrogramů/hodinu dodaly detekovatelné koncentrace buprenorfinu (25 pikogramů/ml), přibližně 17 hodin. Analýza reziduálního buprenorfinu v transdermálních náplastech po 7 dnech používání ukazuje přibližně 15 % původní dodané dávky. Studie biologické

dostupnosti, v porovnání s intravenózním podáním, potvrzuje, že toto množství se absorbuje systémově. Koncentrace buprenorfinu zůstávají během 7denní aplikace náplasti relativně konstantní.

#### Místo aplikace

Studie u zdravých subjektů prokázala, že farmakokinetický profil buprenorfinu dodávaného transdermální náplastí je podobný, pokud se aplikuje na vnější část nadloktí, horní část hrudníku, horní část zad nebo na boční stranu hrudníku (střední axilární čára, 5. mezižeberní oblast). Absorpce se v určitém rozmezí v závislosti na místě aplikace mění, přičemž expozice je nejvíce přibližně o 26 % vyšší, pokud se náplast aplikuje na horní část zad v porovnání s boční stranou hrudníku.

Ve studii u zdravých subjektů, které dostávaly transdermální náplast s buprenorfinem opakovaně na stejné místo, byla pozorována téměř dvojnásobná expozice při zachování 14denního odstupu mezi aplikacemi. Z tohoto důvodu se doporučuje rotace aplikačních míst, přičemž nová transdermální náplast se na stejné místo kůže nesmí aplikovat 3 až 4 týdny.

Ve studii u zdravých subjektů vyvolávala aplikace vyhřívací podložky přímo na transdermální náplast přechodné 26% až 55% zvýšení koncentrací buprenorfinu v krvi. Koncentrace se vracely do normálu během 5 hodin po odstranění zdroje tepla. Z tohoto důvodu se nedoporučuje přikládání přímých zdrojů tepla, jako jsou láhve s teplou vodou, vyhřívací podložky nebo elektrické dečky přímo na transdermální náplast. Vyhřívací podložka přiložená na místo aplikace transdermální náplasti s buprenorfinem ihned po jejím odlepení neměla na absorpci z kožního depa vliv.

#### Distribuce

Buprenorfin je přibližně z 96 % vázán na plazmatické proteiny.

Studie s intravenózním podáváním buprenorfinu prokázaly velký distribuční objem, což ukazuje na rozsáhlou distribuci buprenorfinu. Ve studii intravenózně podávaného buprenorfinu u zdravých subjektů byl distribuční objem v ustáleném stavu 430 litrů, což odráží velký distribuční objem a lipofilitu léčivé látky.

Po intravenózním podání se buprenorfin a jeho metabolity vylučují do žluči a během několika minut se distribuují do mozkomíšního moku. Zdá se, že koncentrace buprenorfinu v mozkomíšním moku dosahují přibližně 15 až 25 % souběžných koncentrací v plazmě.

#### Biotransformace a eliminace

Metabolizace buprenorfinu v kůži po aplikaci buprenorfinu v transdermální náplastí je zanedbatelná. Po transdermální aplikaci se buprenorfin eliminuje metabolizací v játrech, s následným vyloučením do žluči a renální exkrecí rozpustných metabolitů. Metabolizace v játrech, která probíhá prostřednictvím enzymů CYP3A4 a UGT1A1/1A3, vede ke vzniku dvou primárních metabolitů, norbuprenorfinu a buprenorfin 3-O-glukuronidu. Norbuprenorfin se před eliminací glukuroniduje. Buprenorfin se rovněž eliminuje do stolice. Ve studii u pacientů po operaci bylo prokázáno, že celková eliminace buprenorfinu je přibližně 55 l/h.

Norbuprenorfin je jediným známým aktivním metabolitem buprenorfinu.

#### Vliv buprenorfinu na farmakokinetiku jiných léčivých látek

Na základě *in vitro* studií na lidských mikrosomech a hepatocytech nemá buprenorfin v koncentracích dosahovaných při používání transdermální náplasti se silou 20 mikrogramů/h potenciál inhibovat metabolismus katalyzovaný enzymy systému CYP450: CYP1A2, CYP2A6 a CYP3A4. Vliv na metabolismus katalyzovaný CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19 nebyl studován.

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

#### Systémová toxicita a kožní toxicita

Ve studiích toxicity po jednorázové dávce a po opakovaných dávkách na potkaních, králících, morčatech, psech a miniprasatech vyvolávala transdermální náplast s buprenorfinem minimální nebo

žádné nepříznivé systémové nežádoucí účinky, přičemž u všech zkoumaných druhů bylo pozorováno podráždění kůže. Dostupné toxikologické údaje nenaznačují sensibilizující potenciál pomocných látek obsažených v transdermálních náplastech.

#### Reprodukční a vývojová toxicita

U potkanů ošetřovaných buprenorfinem nebyl zjištěn žádný vliv na fertilitu nebo celkovou reprodukční výkonnost. Ve studiích toxicity pro embryofetální vývoj u potkanů a králíků dostávajících buprenorfin nebyla embryofetální toxicita pozorována. Ve studii pre- a postnatální vývojové toxicity buprenorfinu na potkanech byla zjištěna mortalita mláďat, snížená tělesná hmotnost mláďat a současně snížený příjem potravy a klinické projevy u matek.

#### Genotoxicita

Standardní sestava testů genotoxicity ukazuje, že buprenorfin není genotoxický.

#### Kancerogenita

V dlouhodobých studiích na potkanech a myších nebyly zjištěny žádné důkazy kancerogenního potenciálu relevantní pro člověka.

## **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

Separáční fólie mezi adhezivní vrstvou s buprenorfinem a vrstvou bez buprenorfinu: pegoterátová fólie

#### Zadní fólie:

polyester

Krycí vrstva: silikonizovaná pegoterátová fólie

modrý inkoust

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

[5 mikrogramů/h]:

18 měsíců

[10 mikrogramů/h]:

21 měsíců

[20 mikrogramů/h]:

3 roky

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

[5 mikrogramů/h] a [10 mikrogramů/h]:

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

[20 mikrogramů/h]:

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Transdermální náplast je jednotlivě zabalena v dětském bezpečnostním sáčku vyrobeném z vrstveného kompozitního materiálu, který sestává z papíru/PET/PE/Al/PEAA. Sáček obsahuje jednu transdermální náplast.

*Velikosti balení:*

Balení obsahuje 4, 8 nebo 12 jednotlivě balených 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.

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

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

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2 – 18  
61118 Bad Vilbel  
Německo

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Buprenorfin Stada 5 mikrogramů/h transdermální náplast: 65/414/20-C  
Buprenorfin Stada 10 mikrogramů/h transdermální náplast: 65/415/20-C  
Buprenorfin Stada 20 mikrogramů/h transdermální náplast: 65/416/20-C

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

Datum první registrace: 1. 2. 2022

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

21. 5. 2026