

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Noprex 35 mikrogramov/h transdermálna náplast'  
Noprex 52,5 mikrogramov/h transdermálna náplast'  
Noprex 70 mikrogramov/h transdermálna náplast'

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

*Noprex 35 mikrogramov/h transdermálna náplast'*  
Každá transdermálna náplast' obsahuje 20 mg buprenorfinu.  
Plocha s obsahom liečiva: 25 cm<sup>2</sup>.  
Uvoľňovanie liečiva z náplasti: 35 mikrogramov buprenorfinu za hodinu (počas 96 hodín).

*Noprex 52,5 mikrogramov/h transdermálna náplast'*  
Každá transdermálna náplast' obsahuje 30 mg buprenorfinu.  
Plocha s obsahom liečiva: 37,5 cm<sup>2</sup>.  
Uvoľňovanie liečiva z náplasti: 52,5 mikrogramov buprenorfinu za hodinu (počas 96 hodín).

*Noprex 70 mikrogramov/h transdermálna náplast'*  
Každá transdermálna náplast' obsahuje 40 mg buprenorfinu.  
Plocha s obsahom liečiva: 50 cm<sup>2</sup>.  
Uvoľňovanie liečiva z náplasti: 70 mikrogramov buprenorfinu za hodinu (počas 96 hodín).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Transdermálna náplast'.

*Noprex 35 mikrogramov/h transdermálna náplast'*  
Obdĺžniková náplast' béžovej farby so zaoblenými hranami a modrou potlačou "Buprenorphin" a "35 µg/h".

*Noprex 52,5 mikrogramov/h transdermálna náplast'*  
Obdĺžniková náplast' béžovej farby so zaoblenými hranami a modrou potlačou "Buprenorphin" a "52,5 µg/h".

*Noprex 70 mikrogramov/h transdermálna náplast'*  
Obdĺžniková náplast' béžovej farby so zaoblenými hranami a modrou potlačou "Buprenorphin" a "70 µg/h".

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Stredne silná až silná bolesť spôsobená nádorovým ochorením a silná bolesť, ktorá nereaguje na neopioidové analgetiká.

Noprex nie je vhodný na liečbu akútnej bolesti.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### Dávkovanie

#### *Pacienti starší ako 18 rokov*

Dávkovanie je potrebné prispôsobiť individuálnym potrebám pacienta (intenzite bolesti, utrpenia, individuálnej reakcii). Má sa zvoliť najnižšie možné dávkovanie, ktoré zabezpečí adekvátnu úľavu od bolesti. Na poskytnutie vhodnej liečby sú dostupné tri transdermálne náplasti s tromi rôznymi silami: Noprex 35 mikrogramov/h, Noprex 52,5 mikrogramov /h, Noprex 70 mikrogramov/h.

*Výber začiatkovej dávky:* pacienti, ktorí neboli v predchádzajúcom období liečení žiadnymi analgetikami, majú začínať náplast'ou s najnižšou silou liečiva (Noprex 35 mikrogramov/h). Pacienti, ktorí dostávali neopiooidové analgetiká I. stupňa alebo analgetiká II. stupňa (slabé opiooidy) podľa WHO, majú tiež začínať s Noprexom 35 mikrogramov/h. Podľa odporúčania WHO podávanie neopiooidových analgetík môže pokračovať, v závislosti od celkového zdravotného stavu pacienta.

Pri prechode z terapie analgetikami III. stupňa (silné opiooidy) na Noprex a pri výbere počiatkovej sily náplasti, je treba brať do úvahy predchádzajúcu medikáciu, spôsob podávania a priemernú dennú dávku, aby sa zabránilo opätovnému výskytu bolesti. Vo všeobecnosti sa odporúča individuálna titrácia dávky a má sa začať s náplast'ou najnižšej sily (Noprex 35 mikrogramov/h). Klinické skúsenosti ukázali, že pacienti, ktorí boli predtým liečení vyššími dennými dávkami silných opiooidov (v rozsahu približne 120 mg perorálneho morfinu), môžu začať liečbu nasledujúcou vyššou silou transdermálnej náplasti (pozri tiež časť 5.1).

Počas titrácie individuálnej dávky má byť k dispozícii v dostatočnom množstve podporné analgetikum s okamžitým uvoľňovaním, aby sa v dostatočnom časovom rozsahu umožnila adaptácia na individuálnu dávku.

Potrebná sila Noprexu sa musí prispôsobiť individuálnym potrebám každého pacienta a musí sa pravidelne kontrolovať.

Po aplikácii prvej transdermálnej náplasti Noprexu sa sérová koncentrácia buprenorfinu zvyšuje pomaly u pacientov, ktorí boli predtým liečení analgetikami a rovnako aj u tých pacientov, ktorí predtým analgetiká neužívali. Z tohto dôvodu je na začiatku nepravdepodobný rýchly nástup účinku. Prvé hodnotenie analgetického účinku sa preto má vykonať až 24 hodín po aplikácii.

Predchádzajúca liečba analgetikami (s výnimkou transdermálnych opiooidov) sa má podávať v tých istých dávkach počas prvých 12 hodín od prechodu na Noprex a primeraná doplnková liečba na požiadanie v nasledujúcich 12 hodinách.

#### *Titrovanie dávky a udržiavacia terapia*

Noprex sa má vymeniť najneskôr po 96 hodinách (4 dňoch). Pre pohodlné použitie sa môže náplast' meniť dvakrát za týždeň v pravidelných intervaloch, napr. vždy v pondelok ráno a vo štvrtok večer. Dávka sa má titrovať individuálne až do dosiahnutia analgetického účinku. Ak je na konci iniciálnej aplikačnej periódy analgézia nedostatočná, dávka sa môže zvýšiť buď aplikovaním viac ako jednej náplasti Noprexu v rovnakej sile alebo výmenou za náplast' s vyššou silou. Bez ohľadu na silu, v tom istom čase sa nemajú aplikovať viac ako dve náplasti naraz.

Pred aplikáciou ďalšej náplasti Noprex s vyššou silou buprenorfinu je potrebné zohľadniť okrem sily predošlej náplasti aj celkové množstvo podaných opiooidov, t.j. celkové požadované množstvo opiooidov a podľa toho prispôsobiť dávku. Pacienti požadujúci doplnkové analgetikum (napríklad na prelomovú bolesť) môžu počas udržiavacej liečby okrem náplasti užiť aj napríklad jednu až dve 0,2 mg tablety sublingválne podaného buprenorfinu každých 24 hodín. Ak treba pravidelne podávať 0,4 mg - 0,6 mg buprenorfinu sublingválne navyše, má sa použiť náplast' Noprexu s vyššou silou.

### *Starší pacienti*

U pacientov vo vyššom veku nie je potrebná úprava dávkovania Noprexu.

### *Pacienti s renálnou insuficienciou*

Vzhľadom na to, že farmakokinetika buprenorfinu sa nemení počas zlyhania obličiek, jeho použitie je možné u pacientov s renálnou insuficienciou, vrátane dialyzovaných pacientov.

### *Pacienti s hepatálnou insuficienciou*

Buprenorfin sa metabolizuje v pečeni. Intenzita a trvanie jeho účinku môže byť teda ovplyvnené u pacientov s poruchou funkcie pečene. Preto pacienti s hepatálnou insuficienciou musia byť počas liečby Noprexom dôsledne sledovaní.

### *Pediatrická populácia*

Podávanie Noprexu sa nesledovalo u pacientov mladších ako 18 rokov, použitie lieku v tejto vekovej kategórii sa preto neodporúča.

### Spôsob podávania

Noprex sa aplikuje na nepodráždenú, čistú, neochlpenú kožu, na rovný povrch, bez väčších jaziev. Preferované miesta na hornej polovici tela sú: horná časť chrbta alebo oblasť pod kľúčnou kosťou na hrudi. Prítomné ochlpenie sa má ostrihať nožnicami (nie oholiť). Ak je potrebné miesto aplikácie očistiť, malo by byť očistené vodou. Mydlo ani iné prípravky na umývanie sa nemajú použiť. Malo by sa vyhnúť prípravkom na kožu, ktoré môžu ovplyvniť adhéziu transdermálnej náplasti Noprex na určené miesto aplikácie na kožu.

Pred aplikáciou náplasti musí byť koža úplne suchá. Náplast' Noprex sa má nalepiť okamžite po vybratí z vrečka. Následne po odstránení fólie sa má náplast' pevne pritlačiť dlaňou na kožu po dobu približne 30 sekúnd. Kúpanie, sprchovanie alebo plávanie nemajú vplyv na transdermálnu náplast'. Nemala by však byť vystavená nadmernému teplu (napr. sauna, infračervené žiarenie).

Náplast' sa má nosiť nalepená nepretržite počas 4 dní. Po jej odstránení sa nalepí nová náplast', avšak na iné miesto na koži. Najskôr by mal uplynúť aspoň jeden týždeň, než sa nová náplast' aplikuje na rovnaké miesto pokožky.

### Ciele liečby a ukončenie liečby

Pred začatím liečby liekom Noprex je potrebné spolu s pacientom dohodnúť stratégiu liečby vrátane dĺžky trvania liečby a cieľov liečby a plán ukončenia liečby v súlade s usmerneniami pre liečbu bolesti. Počas liečby by mal lekár s pacientom často komunikovať, aby zhodnotil potrebu pokračovania v liečbe, zvážil jej ukončenie a v prípade potreby upravil dávkovanie. Ak už pacient nepotrebuje liečbu liekom Noprex, môže byť vhodné dávku postupne znižovať, aby sa predišlo abstinenčným príznakom. Pri nedostatočnej kontrole bolesti je potrebné zvážiť možnosť hyperalgie, tolerance a progresie základného ochorenia (pozri časť 4.4).

### Trvanie liečby

Noprex sa nemá používať dlhšie, ako je potrebné.

### Ukončenie podávania Noprexu

Po odstránení náplasti Noprexu koncentrácia buprenorfinu v sére postupne klesá, a tak analgetický účinok ešte pretrváva po určitý čas. Túto skutočnosť treba brať do úvahy pri následnom podávaní iných opioidov. Vo všeobecnosti platí, že následná liečba opioidmi nemá začať do 24 hodín po odstránení náplasti Noprexu. V súčasnosti sú informácie o počiatočných dávkach iných opioidov podávaných po prerušení terapie náplast'ami Noprex obmedzené.

### 4.3 Kontraindikácie

Noprex je kontraindikovaný:

- pri precitlivenosti na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- u pacientov so závislosťou na opioidoch a pri odvykacej liečbe na omamné látky
- pri stavoch vážnych porúch dýchacieho centra a jeho funkcie alebo možnosti ich výskytu
- u pacientov, ktorí dostávajú inhibítory MAO alebo ich užívali v priebehu posledných dvoch týždňov (pozri časť 4.5)
- u pacientov s myasténiou gravis
- u pacientov s delírium tremens
- v gravidite (pozri časť 4.6).

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Buprenorfin sa musí podávať so zvláštnou opatrnosťou pri akútnej intoxikácii alkoholom, konvulzívnych poruchách, u pacientov s poranením hlavy, v šoku, so zníženou úrovňou vedomia neznámeho pôvodu, pri zvýšenom intrakraniálnom tlaku bez možnosti ventilácie.

Buprenorfin príležitostne spôsobuje útlm dýchania. Preto je potrebná zvýšená opatrnosť u pacientov s poruchou respiračnej funkcie alebo pacientov liečených liekmi, ktoré môžu spôsobiť útlm dýchania.

Buprenorfin má podstatne nižšiu schopnosť vyvolať závislosť u pacienta v porovnaní s úplnými opioidnými agonistami. U zdravých dobrovoľníkov a pacientov v klinických skúšaniach s buprenorfinom sa abstinenčné príznaky nepozorovali. Abstinenčné príznaky podobné tým, ktoré sa objavili po vysadení opiátov sa však po dlhodobom užívaní buprenorfinu nemôžu celkom vylúčiť (pozri časť 4.8). Tieto symptómy sú: agitácia, úzkosť, nervozita, insomnia, hyperkinéza, tremor a gastrointestinálne poruchy.

U pacientov so závislosťou na opioidoch môže substitúcia buprenorfinom preventívne zabrániť vzniku abstinenčných príznakov. Môže nastať návyk na buprenorfin, čo treba zohľadniť pri predpisovaní buprenorfinu pacientom s podozrením na problémy so zneužívaním liekov.

Buprenorfin sa metabolizuje v pečeni. Intenzita a trvanie účinku sa môžu zmeniť u pacientov s poruchami funkcie pečene. Títo pacienti musia byť preto počas terapie buprenorfinom starostlivo monitorovaní.

Športovci by si mali byť vedomí, že tento liek môže vyvolať pozitívnu reakciu pri kontrolných testoch na doping.

*Riziká súbežného podávania sedatív ako sú benzodiazepíny alebo podobných látok:*

Súbežné užívanie Noprexu a sedatív ako sú benzodiazepíny alebo podobných liekov môže viesť k sedácii, respiračnému útlmu, kóme a úmrtiu. Vzhľadom na tieto riziká má byť súbežné predpisovanie s týmito sedatívami vyhradené pre pacientov, v prípade ktorých nie sú k dispozícii alternatívne možnosti liečby. Ak sa rozhodne o predpísaní Noprexu súbežne so sedatívami, má sa použiť čo najnižšia účinná dávka Noprexu a súbežná liečba má trvať čo najkratšie.

Pacientov je potrebné starostlivo sledovať z hľadiska prejavov a príznakov respiračného útlmu a sedácie. Vzhľadom k tomu sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov o týchto príznakoch (pozri časť 4.5).

#### Tolerancia a porucha užívania opioidov (zneužívanie a závislosť)

Pri opakovanom podávaní opioidov, ako je Noprex, sa môže vyvinúť tolerancia, fyzická a psychická závislosť a porucha užívania opioidov (*opioid use disorder*, OUD). Opakované používanie Noprexu môže viesť k OUD. Vyššia dávka a dlhšie trvanie liečby opioidmi môže zvýšiť riziko vzniku OUD. Zneužitie alebo úmyselné nesprávne použitie Noprexu môže viesť k predávkovaniu a/alebo smrti.

Riziko vzniku OUD je zvýšené u pacientov, ktorí majú v osobnej alebo rodinnej anamnéze (rodičia alebo súrodenci) poruchy súvisiace s užívaním návykových látok (vrátane porúch súvisiacich s konzumáciou alkoholu), u súčasných používateľov tabaku alebo u pacientov, ktorí majú v osobnej anamnéze iné poruchy duševného zdravia (napr. veľkú depresiu, úzkostné poruchy a poruchy osobnosti).

Pred začatím liečby liekom Noprex a počas liečby je potrebné dohodnúť s pacientom ciele liečby a plán ukončenia liečby (pozri časť 4.2). Pred liečbou a počas nej by mal byť pacient informovaný aj o rizikách a príznakoch OUD. Ak sa tieto príznaky vyskytnú, pacientom treba odporučiť, aby sa obrátili na svojho lekára.

Pacienti si budú vyžadovať monitorovanie, či sa u nich neprejavujú príznaky správania, pri ktorom vyhľadávajú lieky (napr. príliš skoré žiadosti o doplnenie liekov). To zahŕňa aj preskúmanie súbežného užívania opioidov a psychoaktívnych liekov (ako sú benzodiazepíny). U pacientov s príznakmi a symptómami OUD by sa mala zvážiť konzultácia s odborníkom na závislosti.

#### Poruchy dýchania súvisiace so spánkom

Opioidy môžu spôsobiť poruchy dýchania súvisiace so spánkom vrátane centrálného spánkového apnoe (CSA) a hypoxémie súvisiacej so spánkom. Užívanie opioidov zvyšuje riziko CSA v závislosti od dávky. U pacientov s CSA zvážte zníženie celkovej dávky opioidov.

#### Sérotonínový syndróm

Súbežné podávanie Noprexu a iných sérotonergných liekov, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (SNRI) alebo tricyklické antidepresíva, môže viesť k sérotonínovému syndrómu, potenciálne život ohrozujúcemu stavu (pozri časť 4.5).

Ak je súbežná liečba inými sérotonergnými liekmi klinicky opodstatnená, odporúča sa pozorné sledovanie pacienta, najmä na začiatku liečby a pri zvyšovaní dávky.

Symptómy sérotonínového syndrómu môžu zahŕňať zmeny duševného stavu, autonómnou nestabilitu, neuromuskulárne abnormality a/alebo gastrointestinálne symptómy.

Ak existuje podozrenie na sérotonínový syndróm, je potrebné zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby v závislosti od závažnosti symptómov.

#### Pediatrická populácia

Podávanie Noprexu sa nesledovalo u pacientov mladších ako 18 rokov, použitie lieku v tejto vekovej kategórii sa preto neodporúča.

#### Pacienti s horúčkou/vonkajšia teplota

Horúčka a prehriatie môžu zvýšiť priepustnosť kože. Za týchto podmienok sa teoreticky môže počas liečby zvyšovať koncentrácia buprenorfinu v sére. Preto treba venovať pozornosť zvýšenej možnosti reakcie na opioidy u febrilných pacientov alebo u pacientov so zvýšenou teplotou kože z iných príčin.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Pri podávaní inhibítorov MAO počas 14 dní pred podaním opioidu petidínu sa pozorovali život ohrozujúce interakcie postihujúce centrálny nervový systém, respiračné a kardiovaskulárne funkcie. Rovnaké interakcie medzi inhibítormi MAO a buprenorfinom nemožno vylúčiť (pozri časť 4.3).

Ak sa buprenorfin aplikuje súbežne s inými opioidmi, anestetikami, hypnotikami, sedatívami, antidepresívami, neuroleptikami a vo všeobecnosti s liekmi, ktoré tlmia dýchanie a centrálny nervový systém, tento účinok na CNS sa môže zosilniť. Platí to aj pre alkohol.

Noprex sa má používať opatrne pri súbežnom podávaní so:

- sérotonernými liekmi, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI) alebo tricyklické antidepresíva, pretože existuje zvýšené riziko sérotonínového syndrómu, potenciálne život ohrozujúceho stavu (pozri časť 4.4).

Ak sa buprenorfín podáva spolu s inhibítormi alebo induktormi CYP3A4, účinnosť buprenorfínu sa môže zosilniť (inhibítormi) alebo oslabiť (induktormi).

*Sedatíva ako sú benzodiazepíny alebo podobné látky:*

Súbežné užívanie opioidov s so sedatívami, ako sú benzodiazepíny alebo podobnými látkami, zvyšuje riziko sedácie, respiračného útlmu, kómy a úmrtia z dôvodu aditívneho účinku na útlm CNS. Dávka Noprexu a trvanie súbežnej liečby majú byť obmedzené (pozri časť 4.4).

Súbežné používanie Noprexu s gabapentínoidmi (gabapentín a pregabalín) môže viesť k útlmu dýchania, hypotenzii, silnej sedácii, kóme alebo smrti (pozri časť 4.4).

Súbežné podávanie buprenorfínu a anticholinergikami alebo liekmi s anticholinergnou aktivitou (napr. tricyklické antidepresíva, antihistaminiká, antipsychotiká, svalové relaxanciá, antiparkinsoniká) môže viesť k zvýšeným anticholinergným nežiaducim účinkom.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o používaní buprenorfínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko pre ľudí. V období pred ukončením gravidity vysoké dávky buprenorfínu môžu po krátkej dobe podávania indukovať útlm dýchania u novorodencov. Dlhodobé podávanie buprenorfínu počas posledných troch mesiacov gravidity môže spôsobiť abstinenčný syndróm u novorodenca.

Podávanie Noprexu počas gravidity je preto kontraindikované.

##### Dojčenie

Buprenorfín sa vylučuje do materského mlieka. Na potkanoch sa ukázalo, že buprenorfín inhibuje laktáciu. Noprex sa nemá používať počas dojčenia.

##### Fertilita

Účinok buprenorfínu na fertilitu ľudí nie je známy. Buprenorfín v štúdiách so zvieratami neovplyvnil fertilitu zvierat (pozri časť 5.3).

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Buprenorfín má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Aj v prípade, že sa dodrží odporúčané dávkovanie, buprenorfín môže ovplyvniť reakcie pacienta do takej miery, že jeho schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje môže byť narušená.

Uvedené platí najmä na začiatku liečby, pri zmene dávkovania a keď sa buprenorfín používa spolu s ostatnými centrálnie pôsobiacimi látkami, vrátane alkoholu, trankvilizérov, sedatív a hypnotík.

Pacienti, ktorých sa to týka (t.j. pociťujú závraty alebo ospalosť alebo majú rozmazané alebo dvojité videnie), nemajú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje, ak používajú buprenorfín a tiež najmenej 24 hodín po odstránení náplasti.

Pre pacientov, ktorí sú stabilizovaní na určitom dávkovaní, tieto obmedzenia nie sú nevyhnutné, ak sa u nich neprejavia vyššie uvedené príznaky.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

Nasledovné nežiaduce účinky boli zaznamenané po podaní buprenorfinu v klinických skúšaníach a v postmarketingovom sledovaní.

Frekvencie sa udávajú takto:

|                               |                                  |
|-------------------------------|----------------------------------|
| Veľmi časté                   | $\geq 1/10$                      |
| Časté                         | $\geq 1/100$ až $< 1/10$         |
| Menej časté                   | $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$     |
| Zriedkavé                     | $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$ |
| Veľmi zriedkavé               | $< 1/10\,000$                    |
| Neznáme (z dostupných údajov) |                                  |

a) Najčastejšie hlásené systémové nežiaduce účinky boli nauzea a vracanie.

b) Najčastejšie hlásené lokálne nežiaduce účinky boli erytém a pruritus.

### **Poruchy imunitného systému**

Veľmi zriedkavé: závažné alergické reakcie\*

### **Poruchy metabolizmu a výživy**

Zriedkavé: strata chuti do jedla

### **Psychické poruchy**

Menej časté: zmätenosť, poruchy spánku, nepokoj

Zriedkavé: psychomimetické účinky (napr. halucinácie, úzkosť, nočné mory), znížené libido

Veľmi zriedkavé: závislosť, výkyvy nálady

### **Poruchy nervového systému**

Časté: závraty, bolesť hlavy

Menej časté: sedácia, somnolencia

Zriedkavé: zhoršenie sústredenosti, poruchy reči, znížená citlivosť, poruchy rovnováhy, parestézia (napr. pocity bodania alebo pálenia kože)

Veľmi zriedkavé: svalová fascikulácia, zmenená chuť (parageúzia)

### **Poruchy oka**

Zriedkavé: poruchy videnia, rozmazané videnie, edém očného viečka

Veľmi zriedkavé: mióza

### **Poruchy ucha a labyrintu**

Veľmi zriedkavé: bolesť ucha

### **Poruchy srdca a srdcovej činnosti/poruchy ciev**

Menej časté: poruchy cirkulácie (ako sú hypotenzia alebo zriedkavo dokonca obehový kolaps)

Zriedkavé: návaly horúčavy

### **Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína**

Časté: dyspnoe

Zriedkavé: respiračná depresia

Veľmi zriedkavé: hyperventilácia, singultus

### **Poruchy gastrointestinálneho traktu**

Veľmi časté: nauzea

Časté: vracanie, zápcha

Menej časté: sucho v ústach

Zriedkavé: pyróa

Veľmi zriedkavé: eruktácia

#### **Poruchy kože a podkožného tkaniva**

Veľmi časté: erytém, pruritus

Časté: exantém, potenie

Menej časté: vyrážka

Zriedkavé: urtikária

Veľmi zriedkavé: pustuly, vezikuly

Neznáme: kontaktná dermatitída, zmena sfarbenia kože v mieste podania

#### **Poruchy obličiek a močových ciest**

Menej časté: retencia moču, poruchy močenia

#### **Poruchy reprodukčného systému a prsníkov**

Zriedkavé: znížená schopnosť dosiahnuť erekciu

#### **Celkové poruchy a reakcie v mieste podania**

Časté: edém, únava

Menej časté: malátnosť

Zriedkavé: symptómy z vysadenia, reakcie v mieste podania

Veľmi zriedkavé: bolesť na hrudi

\* pozri časť c)

- c) V niektorých prípadoch sa vyskytla oneskorená alergická reakcia s výraznými prejavmi zápalu. V týchto prípadoch je potrebné liečbu buprenorfinom ukončiť.

#### **Lieková závislosť**

Opakované užívanie Noprexu môže viesť k liekovej závislosti, a to aj pri terapeutických dávkach.

Riziko liekovej závislosti sa môže líšiť v závislosti od individuálnych rizikových faktorov pacienta, dávkovania a trvania liečby opioidmi (pozri časť 4.4).

Buprenorfin má nízke riziko vzniku závislosti. Po prerušení terapie je výskyt abstinenčných symptómov nepravdepodobný. Dôvodom je veľmi pomalé štiepenie buprenorfinu z opioidných receptorov a postupné znižovanie koncentrácie buprenorfinu v sére (zvyčajne v priebehu 30 hodín po odstránení poslednej náplasti). Po dlhodobej liečbe buprenorfinom nie je možné úplne vylúčiť výskyt abstinenčných symptómov podobných tým, ktoré sa objavili po vysadení opiátov.

Tieto symptómy zahŕňajú: agitáciu, úzkosť, nervozitu, nespavosť, hyperkinézu, tremor a gastrointestinálne poruchy.

#### **Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie**

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

Buprenorfin má široké bezpečnostné rozmedzie. Kvôli riadenému uvoľňovaniu malých množstiev buprenorfinu do krvného obehu je nepravdepodobná jeho vysoká alebo toxická koncentrácia v krvi. Maximálna koncentrácia buprenorfinu v sére po aplikácii transdermálnej náplasti s uvoľňovaním 70 mikrogramov/h buprenorfinu je šesťkrát nižšia než po intravenózne aplikácii terapeutickú dávku 0,3 mg buprenorfinu.

#### **Symptómy**

V zásade sú symptómy predávkovania buprenorfinom podobné ako pri ostatných centrálne pôsobiacich analgetikách (opioidoch). Sú to: respiračná depresia, sedácia, ospalosť, nauzea,

vracanie, kardiovaskulárny kolaps, výrazná mióza.

### Liečba

Je potrebné vykonať všeobecné opatrenia. Zabezpečte voľné dýchacie cesty (pozor na aspiráciu!), udržiajte dýchanie a cirkuláciu v závislosti od príznakov.

Naloxón má obmedzený vplyv na respiračný depresívny účinok buprenorfinu. Je potrebné podávať vysoké dávky v opakovaných bolusoch alebo infúzií (napríklad začať bolusom 1 - 2 mg intravenózne. Po dosiahnutí adekvátneho antagonistického účinku sa odporúča udržiavať konštantné plazmatické koncentrácie naloxónu infúziou). Z tohto dôvodu sa má zabezpečiť primeraná ventilácia.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: opioidné analgetiká (anodyná), deriváty oripavínu.

ATC kód: N02AE01

Buprenorfin je silný opioid s agonistickou aktivitou na  $\mu$ -opioidných receptoroch a s antagonistickou aktivitou na  $\kappa$ -opioidných receptoroch. Zdá sa, že pre buprenorfin platí všeobecná charakteristika morfinu, má však svoje špecifické farmakologické a klinické vlastnosti.

Navyše, množstvo faktorov, napríklad indikácia a klinické použitie, spôsob podávania a interindividuálna variabilita majú vplyv na analgéziu, preto ich treba mať na zreteli pri porovnaní analgetík.

V každodennej klinickej praxi bývajú rôzne opioidy zatriedované podľa ich relatívnej účinnosti, aj keď ide o určité zjednodušenie.

Relatívny účinok buprenorfinu v rôznych liekových formách a v odlišných klinických podmienkach bol v literatúre popísaný nasledovne:

- Morfin p.o.: BUP i.m. ako 1:67 - 150 (jednotlivá dávka; akútny typ bolesti)
- Morfin p.o.: BUP s.l. ako 1:60 - 100 (jednotlivá dávka, akútny typ bolesti; viacnásobná dávka, chronická bolesť, nádorová bolesť)
- Morfin p.o.: BUP TTS ako 1:75 - 115 (viacnásobná dávka, chronická bolesť)

Skratky:

p.o. = perorálne; i.m.= intramuskulárne; s.l.= sublingválne; TTS = transdermálne; BUP = buprenorfin.

Nežiaduce účinky sú podobné ako pri iných silných opioidných analgetikách. Zdá sa, že buprenorfin vykazuje nižšiu schopnosť vzniku závislosti ako morfin.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### **Všeobecné charakteristiky liečiva**

Približne 96% buprenorfinu sa viaže na plazmatické bielkoviny.

Buprenorfin sa metabolizuje v pečeni na N-dealkylbuprenorfin (norbuprenorfin) a na metabolity konjugované s glukuronidom. Dve tretiny liečiva sú vylúčené nezmenené stolicou a jedna tretina je eliminovaná ako konjugáty nezmeneného alebo dealkylovaného buprenorfinu močom. Existuje enterohepatálna recirkulácia.

Štúdie na negravidných a gravidných potkanoch ukázali prestup buprenorfinu hematoencefalickou

a placentárnou bariérou. Koncentrácia v mozgu (iba nemetabolizovaného buprenorfinu) po parenterálnej aplikácii bola 2- až 3-krát vyššia než po perorálnom podaní. Po intramuskulárnom alebo perorálnom podaní sa buprenorfin zrejme kumuluje v gastrointestinálnom lumene plodu - pravdepodobne biliárnou exkréciou, keďže enterohepatálna cirkulácia nie je ešte úplne vyvinutá.

### **Charakteristiky buprenorfinu u zdravých dobrovoľníkov**

Po aplikácii buprenorfinu sa buprenorfin absorbuje kožou. Postupné uvoľňovanie buprenorfinu do systémovej cirkulácie sa deje kontrolovaným uvoľňovaním z adhezívneho matricového systému na báze polyméru.

Po začiatkovej aplikácii buprenorfinu sa koncentrácia buprenorfinu v plazme postupne zvyšuje a po 12 - 24 hodinách dosahuje minimálnu účinnú koncentráciu 100 pg/ml. Zo štúdií vykonaných s buprenorfinovou (35 µg/h) transdermálnou náplastou u zdravých dobrovoľníkov sa stanovili priemerné  $C_{max}$  od 200 do 300 pg/ml a priemerné  $t_{max}$  od 60 do 80 h. V jednom skríženom (cross-over) skúšaní s dobrovoľníkmi boli aplikované buprenorfin 35 µg/h a buprenorfin 70 µg/h. V tomto skúšaní bola demonštrovaná dávková proporcionalita pre rôzne sily.

Po odstránení náplasti buprenorfinu sa plazmatická koncentrácia buprenorfinu rovnomerne znižuje a eliminuje s polčasom približne 30 hodín (v rozmedzí 22 - 36 hodín). Kvôli tomu, že buprenorfin je kontinuálne absorbovaný z depotu v koži, eliminácia je pomalšia ako po intravenóznom podaní.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Štandardné toxikologické štúdie nepreukázali osobitné potenciálne riziko pre ľudí. V testoch s opakovaným podaním dávky buprenorfinu potkanom sa pozoroval redukovaný rast telesnej hmotnosti.

Štúdie fertility a všeobecnej reprodukčnej kapacity na potkanoch nepreukázali škodlivé účinky. Štúdie na potkanoch a králikoch poskytli dôkazy fetotoxicity a nárast postimplantačných potratov, hoci len pri dávkach toxických pre matku.

Štúdie na potkanoch poukazujú na zmenšený intrauterínny rast, oneskorený vývin niektorých neurologických funkcií a vysokú peri/postnatálnu úmrtnosť mláďat po liečbe počas gravidity alebo laktácie. Existujú dôkazy, že komplikovaný pôrod a znížená laktácia prispievajú k týmto účinkom. Nie sú žiadne dôkazy o embryotoxicite vrátane teratogenity u potkanov alebo králikov.

*In vitro* a *in vivo* testy mutagénneho potenciálu buprenorfinu nepreukázali žiadne klinicky relevantné účinky.

Dlhodobé štúdie na potkanoch a myšiach nedokázali kancerogénny potenciál relevantný pre ľudí.

Dostupné toxikologické dáta neindikujú senzibilizačný potenciál pridaných látok v transdermálnej náplasti.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

*Adhezívny matrix (s obsahom buprenorfinu):* povidón K90, kyselina levulínová, oleyloleát, kopolymér kyseliny akrylovej s butylakrylátom, 2-etylhexylakrylátom a vinylacetátom (5:15:75:5).

*Adhezívny matrix (bez obsahu buprenorfinu):* kopolymér 2-etylhexylakrylátu s glycidylmetakrylátom, 2-hydroxyetylakrylátom a vinylacetátom

(68:0,15:5:27).

*Separáčna fólia medzi adhezívnym matrixom s a bez buprenorfinu:* polyetyléntereftalátová vrstva.

*Zadná vrstva:* polyester.

*Ochranná vrstva (odstraňuje sa pred použitím náplasti):* silikonizovaná polyetyléntereftalátová vrstva, modrý tlačiarenský atrament.

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek uchovávať pri teplote do 30°C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Každá vrecko s detskou bezpečnostnou poistkou je vyrobené z kompozitného vrstveného materiálu z papiera/PET/PE/hliníka/surlynu. Jedno vrecko obsahuje jednu transdermálnu náplasť.

*Veľkosť balenia:*

Balenie obsahuje 4, 5, 8, 10, 16 alebo 20 jednotlivo balených transdermálnych náplastí.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Použitá transdermálna náplasť sa má zložiť na polovicu, lepiacimi stranami k sebe a má sa vložiť do pôvodného vrecka a bezpečne znehodnotiť, prípadne, ak je to možné vrátiť do lekárne.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b  
140 78 Praha 4  
Česká republika

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Noprex 35 mikrogramov/h: 65/0161/16-S  
Noprex 52,5 mikrogramov/h: 65/0162/16-S  
Noprex 70 mikrogramov/h: 65/0163/16-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 17. marca 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. septembra 2020

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

08/2026