

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

[35 mikrogramov/h:]

Každá transdermálna náplast' obsahuje 20 mg buprenorfinu.

Plocha s obsahom liečiva: 25 cm²

Uvoľňovanie liečiva z náplasti: 35 mikrogramov buprenorfinu za hodinu (počas 96 hodín).

[52,5 mikrogramov/h:]

Každá transdermálna náplast' obsahuje 30 mg buprenorfinu.

Plocha s obsahom liečiva: 37,5 cm²

Uvoľňovanie liečiva z náplasti: 52,5 mikrogramov buprenorfinu za hodinu (počas 96 hodín).

[70 mikrogramov/h:]

Každá transdermálna náplast' obsahuje 40 mg buprenorfinu.

Plocha s obsahom liečiva: 50 cm²

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'

[35 mikrogramov/h:]

Obdĺžniková béžovo sfarbená náplast' so zaoblenými hranami a potlačou „Buprenorphin“ a „35 µg/h“ modrou farbou.

[52,5 mikrogramov/h:]

Obdĺžniková béžovo sfarbená náplast' so zaoblenými hranami a potlačou „Buprenorphin“ a „52,5 µg/h“ modrou farbou.

[70 mikrogramov/h:]

Obdĺžniková béžovo sfarbená náplast' so zaoblenými hranami a potlačou „Buprenorphin“ a „70 µg/h“ modrou farbou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

Bupretec nie je vhodný na liečbu akútnej bolesti.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pacienti starší ako 18 rokov

Dávkovanie je potrebné prispôbiť individuálnym potrebám pacienta (intenzite bolesti, miere utrpenia, individuálnej reakcii). Má sa zvoliť najnižšia možná dávka, ktorá zabezpečí adekvátnu úľavu od bolesti. Pre individuálne prispôbenie liečby sú dostupné transdermálne náplasti s tromi rôznymi silami: Bupretec 35 mikrogramov/h, Bupretec 52,5 mikrogramov/h a Bupretec 70 mikrogramov/h.

Výber začiatkovej dávky: pacienti, ktorí neboli v predchádzajúcom období liečení žiadnymi analgetikami, majú začínať s najnižšou silou liečiva v náplasti (Bupretec 35 mikrogramov/h). Pacienti, ktorí dostávali analgetiká I. stupňa (neopiooidové) alebo analgetiká II. stupňa (slabé opiooidy) (podľa WHO), majú taktiež začínať s Bupretec 35 mikrogramov/h. Podľa odporúčania WHO podávanie neopiooidových analgetík môže pokračovať, ak to vyžaduje zdravotný stav pacienta.

Pri prechode z terapie analgetikami III. stupňa (silné opiooidy) na Bupretec a pri výbere úvodnej sily transdermálnej náplasti, je treba brať do úvahy vlastnosti predchádzajúceho lieku, spôsob podania a priemernú dennú dávku, aby sa zabránilo opätovnému výskytu bolesti. Vo všeobecnosti sa odporúča individuálna titrácia dávky, začínajúc s najnižšou silou transdermálnej náplasti (Bupretec 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 s následnou 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 Bupretec sa musí prispôbiť individuálnym potrebám a stavu každého pacienta a musí sa pravidelne kontrolovať.

Po aplikácii prvej transdermálnej náplasti Bupretec 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 v úvode 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 liečbu Bupretec a vhodné záchranné úľavové lieky podľa potreby v nasledujúcich 12 hodinách.

Titrovanie dávky a udržiavacia terapia

Bupretec sa má vymeniť najneskôr po 96 hodinách (4 dňoch). Pre pohodlné použitie sa má transdermálna náplasť meniť dvakrát za týždeň v pravidelných intervaloch, napr. vždy v pondelok ráno a vo štvrtok večer. Dávka má byť titrovaná individuálne až do dosiahnutia analgetického účinku. Ak je na konci úvodnej aplikačnej doby analgézia nedostatočná, dávka sa môže zvýšiť buď aplikovaním viac ako jednej transdermálnej náplasti rovnakej sily alebo výmenou za transdermálnu náplasť s vyššou silou. Bez ohľadu na silu, nemajú sa v tom istom čase aplikovať viac ako dve náplasti.

Pred aplikáciou ďalšej náplasti Bupretec s vyššou silou buprenorfinu je potrebné zohľadniť okrem sily predošlej transdermálnej náplasti aj celkové množstvo podaných opiooidov, t.j. celkové požadované množstvo opiooidov, a dávku podľa toho prispôbiť. Pacienti požadujúci doplnkové analgetikum (napríklad pre prelomovú bolesť) počas udržiavacej terapie môžu užiť sublingválne 0,2 mg - 0,4 mg buprenorfinu každých 24 hodín navyše ku transdermálnej náplasti. Ak treba pravidelne podať 0,4 - 0,6 mg buprenorfinu sublingválne navyše, má sa použiť náplasť s vyššou silou.

Doba podávania

Bupretec sa nemá za žiadnych okolností aplikovať dlhšie, ako je absolútne nevyhnutné. Ak je, vzhľadom na druh a závažnosť ochorenia, potrebná dlhodobá liečba Bupretec, je nevyhnutné pravidelné a starostlivé monitorovanie (s prípadnými prestávkami v terapii), aby sa stanovilo, či je potrebná ďalšia liečba a v akom rozsahu.

Ciele liečby a ukončenie liečby Pred začatím liečby liekom Bupretec 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 Bupretec, 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).

Po odstránení Bupretec náplasti, koncentrácia buprenorfinu v sére postupne klesá, a tak analgetický účinok pretrváva po určitý čas. Túto skutočnosť treba brať do úvahy, ak sa po liečbe Bupretec budú následne podávať iné opioidy. Vo všeobecnosti platí, že následná terapia opioidmi nemá začať do 24 hodín po odstránení náplasti Bupretec. V súčasnosti sú informácie o „štartovacích dávkach“ iných opioidov podávaných po prerušení terapie náplastami Bupretec obmedzené.

Starší pacienti

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

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 Bupretec dôsledne sledovaní.

Pediatrická populácia

Vzhľadom k tomu, že podávanie Bupretec sa nesledovalo u pacientov mladších ako 18 rokov, použitie lieku u pacientov v tejto vekovej kategórii sa neodporúča.

Spôsob podávania

Bupretec sa aplikuje na nepodráždenú čistú neochlpenú kožu, nie na časti kože s rozsiahlymi jazvami. 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 to potrebné, miesto aplikácie sa má umyť vodou. Mydlo ani iné čistiace prostriedky sa nemajú použiť. Je potrebné sa vyhnúť pleťovým prípravkom, ktoré môžu ovplyvniť adhéziu transdermálnej náplasti na oblasť zvolenú na aplikáciu Bupretec.

Pred aplikáciou náplasti musí byť koža úplne suchá. Bupretec sa má aplikovať okamžite po vybratí z vrečka. Následne po odstránení pásika sa má transdermálna náplasť pevne pritlačiť dlaňou na kožu po dobu asi 30 sekúnd. Na transdermálnu náplasť nemá vplyv kúpanie, sprchovanie alebo plávanie.

Bupretec má byť aplikovaný nepretržite počas 4 dní. Po odstránení pôvodnej transdermálnej náplasti sa nalepí nová Bupretec transdermálna náplasť, na iné miesto na koži. Najskôr po jednom týždni je možné novú náplasť aplikovať na rovnaké miesto, ako bola predchádzajúca.

4.3 Kontraindikácie

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

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 hladinou 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.

Poruchy dýchania súvisiace so spánkom

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

Riziko súbežného užívania sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo podobné liečivá

Súbežné používanie Bupretec a sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo podobné liečivá, môže mať za následok útlm, respiračnú depresiu, kómu a smrť. Vzhľadom na tieto riziká treba predpisovať súbežné používanie so sedatívami len pacientom, u ktorých nie je možná iná vhodná alternatívna liečba. Ak sa prijme rozhodnutie predpísať Bupretec súbežne so sedatívami, má sa predpísať najnižšia účinná dávka a dĺžka trvania liečby má byť čo najkratšia.

Pacienti majú byť starostlivo sledovaní, pokiaľ ide o prejavy a príznaky respiračnej depresie a útlmu. V tejto súvislosti sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov o týchto príznakoch (pozri časť 4.5).

Sérotonínový syndróm

Súbežné podávanie Bupretec a iných sérotonergných liekov, ako sú inhibítory MAO, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (*selective serotonin re-uptake inhibitors*, SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (*serotonin norepinephrine re-uptake inhibitors*, 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, autonómnu 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.

Buprenorfin má podstatne nižšiu schopnosť vytvárať závislosť pacienta v porovnaní s čistými agonistami opioidov. U zdravých dobrovoľníkov a pacientov v klinických štúdiách s buprenorfinom sa abstinenčné príznaky nepozorovali. Abstinenčné príznaky podobné ako pri vysadení opioidov sa však nemôžu celkom vylúčiť po dlhodobom užívaní buprenorfinu (pozri časť 4.8). Tieto symptómy sú: agitácia, úzkosť, nervozita, nespavosť, 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 pacientom s podozrením na problémy so zneužívaním liekov.

Tolerancia a porucha užívania opioidov (zneužívanie a závislosť)

Pri opakovanom podávaní opioidov, ako je Bupretec, sa môže vyvinúť tolerancia, fyzická a psychická závislosť a porucha užívania opioidov (*opioid use disorder*, OUD). Opakované používanie Bupretecú môže viesť k OUD. Vyššia dávka a dlhšie trvanie liečby opioidmi môže zvýšiť riziko vzniku OUD. Zneužitie alebo úmyselné nesprávne použitie Bupretecú 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 Bupretec 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 prejavmi a príznakmi OUD by sa mala zvážiť konzultácia s odborníkom na závislosti.

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

Športovci by si mali byť vedomí toho, že tento liek môže vyvolať pozitívnu reakciu na športové dopingové testy.

Pacienti s horúčkou / vonkajším prehriatím

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

Transdermálna náplasť by nemala byť vystavená nadmernému teplu (napr. sauna, infračervené žiarenie).

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Ak sa buprenorfin aplikuje súčasne 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. Toto platí aj pri súčasnom požívaní alkoholu. Súbežné používanie s gabapentinoidmi (gabapentín a pregabalín) môže viesť k útlmu dýchania, hypotenzii, hlbokjej sedácii, kóme alebo smrti (pozri časť 4.4).

Sedatíva, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné liečivá

Súbežné užívanie opioidov so sedatívami ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné liečivá, zvyšuje riziko útlmu, respiračnej depresie, kómy a smrti, vzhľadom na aditívny tlmivý účinok na CNS. Dávkovanie a trvanie súbežného užívania má byť obmedzené (pozri časť 4.4).

Bupretec sa má používať opatrne pri súbežnom podávaní so sérotonernými liekmi, ako sú inhibítory MAO, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného

vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (SNRI) alebo tricyklické antidepresíva, pretože existuje zvýšené riziko sérotonínového syndrómu, potenciálne život ohrozujúceho stavu (pozri časť 4.4).

Pri súbežnom podávaní s inhibítormi alebo induktormi CYP3A4, účinnosť buprenorfinu môže byť zosilnená (inhibítormi) alebo oslabená (induktormi).

Súbežné podávanie buprenorfinu s anticholinergikami alebo liekmi s anticholinergnou aktivitou (napr. tricyklické antidepresíva, antihistaminiká, antipsychotiká, svalové relaxanciá, antiparkinsoniká) môže viesť k zvýšeniu anticholinergných nežiaducich účinkov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o používaní buprenorfinu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

V období pred ukončením gravidity vysoké dávky buprenorfinu môžu už aj po krátkej dobe podávania indukovať útlm dýchania u novorodencov. Dlhodobé podávanie buprenorfinu počas posledných troch mesiacov gravidity môže spôsobiť abstinenčný syndróm u novorodenca.

Použitie Bupretec sa preto neodporúča počas gravidity a u žien v plodnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu.

Dojčenie

Buprenorfin sa vylučuje do materského mlieka. V štúdiách na potkanoch buprenorfin inhiboval laktáciu.

Bupretec sa nemá používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú dostupné údaje o účinku buprenorfinu na fertilitu u ľudí. Účinok buprenorfinu na fertilitu u zvierat nie je známy (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

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

Pacienti, ktorých sa to týka (t.j. pociťujú závrat alebo ospalosť alebo majú rozmazané alebo zdvojené videnie), nemajú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje, pokiaľ používajú buprenorfin a najmenej 24 hodín po odstránení náplasti.

Pre pacientov, ktorí sú stabilizovaní na určitej dávke, tieto obmedzenia nie sú nevyhnutné, pokiaľ sa u nich neprejavia vyššie uvedené príznaky.

4.8 Nežiaduce účinky

Nasledovné nežiaduce účinky boli zaznamenané po podaní buprenorfinu počas klinických štúdií a počas sledovania po uvedení lieku na trh.

Frekvencie sa udávajú takto:

<i>Veľmi časté:</i>	$\geq 1/10$
<i>Časté:</i>	$\geq 1/100$ až $< 1/10$
<i>Menej časté:</i>	$\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$
<i>Zriedkavé:</i>	$\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$
<i>Veľmi zriedkavé:</i>	$\leq 1/10\,000$

Neznáme (z dostupných údajov)

Najčastejšie hlásené systémové nežiaduce účinky boli nauzea a vracanie.

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, časté zmeny nálady

Poruchy nervového systému

Časté závrat, bolesť hlavy

Menej časté sedácia, ospalosť

Zriedkavé zhoršená sústredenosť, poruchy reči, znížená citlivosť, porucha rovnováhy, parestézia (napr. pocity bodania alebo pálenia kože)

Veľmi zriedkavé svalová fascikulácia, porucha vnímania chuti

Poruchy oka

Zriedkavé poruchy videnia, rozmazané videnie, edém očného viečka

Veľmi zriedkavé mióza

Poruchy ucha a labyrintu

Veľmi zriedkavé bolesť ucha

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 depresia dýchania

Veľmi zriedkavé hyperventilácia, čkanie

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté nauzea

Časté vracanie, zápcha

Menej časté suchosť v ústach

Zriedkavé pyróza

Veľmi zriedkavé dvíhanie žalúdka

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Veľmi časté erytém, pruritus

Časté exantém, potenie

Menej časté vyrážka

Zriedkavé urtikária

Veľmi zriedkavé pľuzgiere, 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 erekcie

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté edém, únava

Menej časté vyčerpanosť/malátnosť

Zriedkavé symptómy z vysadenia, reakcie v mieste podania

Veľmi zriedkavé bolesť na hrudi

V niektorých prípadoch sa vyskytla oneskorená alergická reakcia s výraznými prejavmi zápalu.

V týchto prípadoch je potrebné liečbu buprenorfinom ukončiť.

Lieková závislosť

Opakované užívanie Bupretecú 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 liečby buprenorfinom 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 transdermálnej náplasti). Avšak po dlhodobej liečbe buprenorfinom, výskyt abstinenčných symptómov podobných ako pri vysadení opioidov, nie je možné úplne vylúčiť. 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. Vďaka 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 70 mikrogramov/h je šesťkrát nižšia než po intravenózne aplikácii terapeutickú dávku 0,3 mg buprenorfinu.

Symptómy

V zásade sa dajú očakávať symptómy predávkovania buprenorfinom podobné ako pri ostatných centrálne pôsobiacich analgetikách (opioidoch). Sú to: útlm dýchania, sedácia, ospalosť, nauzea, vracanie, kardiovaskulárny kolaps a výrazná mióza.

Liečba

Je potrebné vykonať všeobecné život zachraňujúce opatrenia. Zabezpečiť voľné dýchacie cesty (pozor na aspiráciu!), udržiavať respiráciu a cirkuláciu v závislosti od príznakov. Naloxón má obmedzený vplyv na respiračný depresívny účinok buprenorfinu. Je potrebné podávať vysoké dávky buď v opakovaných bolusoch alebo infúziou (napríklad začať s bolusom 1-2 mg intravenózne. Po dosiahnutí adekvátneho antagonistického účinku sa odporúča udržiavať konštantné plazmatické hladiny naloxónu infúziou). Z tohto dôvodu sa má zabezpečiť primeraná ventilácia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: opioidy, deriváty oripavínu
ATC kód: N02AE01

Buprenorfin je silný opioid s agonistickou aktivitou na mu-opioidových receptoroch a s antagonistickou aktivitou na kappa-opioidových receptoroch. Vo všeobecnosti možno buprenorfin charakterizovať ako morfin, avšak má 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.

Pri 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

Buprenorfin sa viaže na plazmatické bielkoviny približne v 96 %.

Buprenorfin je metabolizovaný 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 2-3-krát vyššia ako 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 adhezívnej hmoty na báze polyméru.

Po úvodnej 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 mikrogramov/h transdermálnou náplast'ou u zdravých dobrovoľníkov sa

stanovili priemerné $C_{\max}$ od 200 do 300 pg/ml a priemerné $t_{\max}$ od 60 do 80 hodín. V jednej štúdiu u dobrovoľníkov boli buprenorfin 35 mikrogramov/h a buprenorfin 70 mikrogramov/h aplikované v skríženom (cross-over) dizajne. V tejto štúdiu bola demonštrovaná dávková proporционаlita pre rôzne sily.

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štandardné toxikologické štúdie nepreukázali konkrétne potenciálne riziko pre ľudí. V testoch s opakovaným podaním dávky buprenorfinu potkanom bol redukovaný rast telesnej hmotnosti exponovaných zvierat.

Štúdie fertility a všeobecnej reprodukčnej kapacity potkanov nepreukázali škodlivé účinky. Štúdie na potkanoch a králikoch odhalili znaky fetotoxicity a nárast postimplantačných potratov.

Štúdie na potkanoch poukazujú na zmenšený intrauterínny rast, oneskorený vývoj niektorých neurologických funkcií a vysokú peri/postnatálnu úmrtnosť novorodencov po liečbe samičiek počas gravidity alebo laktácie. Existujú dôkazy, že komplikovaný pôrod a znížená laktácia prispievajú k týmto účinkom. Nie sú žiadne dôkazy o embryotoxicite vrátane teratogenicity 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 pomocných látok v transdermálnej náplasti.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Adhezívna hmota (s obsahom buprenorfinu): povidón K90, kyselina levulová, oleyloleát, poly[kyselina akrylátová-ko-butylakrylát-ko-(2-etylhexy)akrylát-ko-vinylacetát] (5:15:75:5)

Adhezívna hmota (bez obsahu buprenorfinu): poly[(2-etylhexy)akrylát-ko-glycidylmetakrylát-ko-(2-hydroxyetyl)akrylát-ko-vinylacetát] (68:0,15:5:27)

Separáčna fólia medzi adhezívnou hmotou s buprenorfinom a bez buprenorfinu:
polyetyléntereftalátový film

Podkladová fólia: polyester

Uvoľňovacia krycia vrstva (na prednej strane pokrýva lepidlo s obsahom buprenorfinu):
polyetyléntereftalátový film, silikonizovaný

modrá tlačiarenská farba

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

36 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30° C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Každé vrečko s detskou poistkou je vyrobené z kompozitného vrstveného materiálu pozostávajúceho z papiera/PET/PE/Aluminium/Surlyn. Jedno vrečko obsahuje jednu transdermálnu náplasť.

Veľkosť balenia:

Balenia obsahujúce 4, 5, 8, 10, 16 alebo 24 jednotlivito uzavretých transdermálnych náplastí.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Bupretec 35 mikrogramov/h transdermálna náplasť: 65/0133/17-S
Bupretec 52,5 mikrogramov/h transdermálna náplasť: 65/0134/17-S
Bupretec 70 mikrogramov/h transdermálna náplasť: 65/0135/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. mája 2017
Dátum predĺženia registrácie: 8. januára 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2026