

# POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

## 1 IME ZDRAVILA

Addnok 0,4 mg podjezične tablete

Addnok 2 mg podjezične tablete

Addnok 8 mg podjezične tablete

## 2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

0,4 mg podjezične tablete:

1 podjezična tableta vsebuje buprenorfinijev klorid v količini, ki ustreza 0,4 mg buprenorfina.

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza 19 mg.

2 mg podjezične tablete:

1 podjezična tableta vsebuje buprenorfinijev klorid v količini, ki ustreza 2 mg buprenorfina.

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza 48 mg.

8 mg podjezične tablete:

1 podjezična tableta vsebuje buprenorfinijev klorid v količini, ki ustreza 8 mg buprenorfina.

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza 191 mg.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1

## 3 FARMACEVTSKA OBLIKA

Podjezična tableta

*Videz:*

0,4 mg: Okrogla, bikonveksna, bela tableta.

2 mg: Ovalna, bikonveksna bela tableta, z vtisnjeno oznako »2« na eni strani.

8 mg: Ovalna, bikonveksna bela tableta, z vtisnjeno oznako »8« na eni strani.

## 4 KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Podjezične tablete Addnok so namenjene nadomestnemu zdravljenju odvisnosti od opioidov v okviru medicinskega, socialnega in psihološkega zdravljenja in zdravljenje je namenjeno odraslim, starejšim od 18 let, ki soglašajo z zdravljenjem zasvojenosti.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Buprenorfin je delni agonist/antagonist opioidnih receptorjev, manj učinkovit kot polni  $\mu$ -receptorski agonist, kot je npr. metadon. Zato se buprenorfin uporablja zlasti za začetno nadomestno zdravljenje odvisnikov z opiodi s krajšim obdobjem odvisnosti in lažjimi odvisnostmi.

Addnok podjezične tablete je treba dajati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem odvisnikov od drog. Če je le možno, naj bi zdravljenje potekalo v centrih, ki so specializirani za zdravljenje odvisnikov.

## Odmerjanje

Odmerjanje zdravila Addnok temelji na pojavu odtegnitvenih simptomov in ga je treba prilagoditi za vsakega bolnika glede na posamezno situacijo in subjektivni občutek. Po določitvi odmerka je treba praviloma doseči najmanjši možni vzdrževalni odmerek.

Za nadomestno zdravljenje s podjezičnimi tabletami Addnok so na voljo tri različne jakosti odmerka:

- Addnok 0,4 mg podjezične tablete do namenjene individualnemu natančnemu odmerjanju in prilagajanju odmerka, zlasti na začetku in koncu zdravljenja.
- Addnok 2 mg podjezične tablete so namenjene osnovnemu odmerjanju in prilagajanju vzdrževalnega odmerka.
- Addnok 8 mg podjezične tablete so namenjene vzdrževalni fazi z večjimi odmerki.

### *Posebni varnostni ukrepi pred začetkom zdravljenja*

Pred začetkom zdravljenja je priporočljivo izvesti teste jetrne funkcije in dokumentirati stanje virusnega hepatitisa. Pri bolnikih, ki so pozitivni na virusni hepatitis, se sočasno zdravijo še z drugimi zdravili (glejte poglavje 4.5) in/ali imajo motnje v delovanju jeter, obstaja večje tveganje za pospešeno poškodbo jeter. Priporočljivo je redno spremljanje delovanja jeter (glejte poglavje 4.4).

Pred začetkom zdravljenja je treba oceniti vrsto opioidne odvisnosti (tj. dolgotrajno ali kratkotrajno delujoči opioid), čas od zadnje uporabe opioidov in stopnjo odvisnosti od opioidov. Da ne bi sprožili odtegnitvenih simptomov, smete uvesti zdravljenje s podjezičnimi tabletami Addnok šele, ko se pojavijo objektivni in jasni znaki odtegnitve (kot na primer število točk, ki nakazuje blago do zmerno odtegnitev na uradni klinični lestvici odtegnitve od opioidov (COWS - Clinical Opioid Withdrawal Scale)):

- Bolnikom, ki so odvisni od heroina ali kratkotrajno delujočih opioidov, je treba prvi odmerek podjezičnih tablet Addnok dati, ko se pojavijo znaki odtegnitve, vendar ne manj kot 6 ur po tem, ko bolnik uporabi zadnji odmerek opioidov.
- Pri bolnikih, ki prejemajo metadon, je treba odmerek metadona zmanjšati na največ 30 mg/dan pred začetkom zdravljenja z buprenorfinom. Ob začetku zdravljenja z buprenorfinom je treba upoštevati dolgo razpolovno dobo metadona. Prvi odmerek podjezičnih tablet Addnok je treba vzeti šele, ko se pojavijo odtegnitveni simptomi, vendar ne manj kot 24 ur po tem, ko je bolnik nazadnje uporabil odmerek metadona. Zdravilo Addnok lahko sproži odtegnitvene simptome pri bolnikih, ki so odvisni od metadona.

### *Začetek zdravljenja*

Začetni odmerek je 2 mg do 4 mg buprenorfina, kar ustreza 1-2 podjezičnima tabletam z 2 mg buprenorfina kot enkratni dnevni odmerek.

### *Bolniki, odvisni od opioidov, brez predhodnega zdravljenja odvisnosti*

Zdravilo Addnok se daje podjezično ne prej kot 4 ure po zadnji uporabi opioida ali ko se prvič pojavijo odtegnitveni simptomi.

### *Prilagajanje odmerka in vzdrževalno zdravljenje*

Odmerek podjezičnih tablet Addnok je treba postopno povečevati glede na klinični učinek pri posameznem bolniku in ne sme presegati največjega dnevnega enkratnega odmerka 24 mg buprenorfina, kar ustreza 3 podjezičnim tabletam z 8 mg buprenorfina. Prilagajanje odmerka temelji na ponovni oceni bolnikovega kliničnega in psihološkega stanja.

### *Izmenično odmerjanje*

Zaradi farmakokinetičnih lastnosti buprenorfina lahko klinična učinkovitost podjezičnih tablet Addnok traja od 48 do 72 ur, odvisno od odmerka. Ko je dosežena zadovoljiva stabilizacija vzdrževalnega odmerka, lahko bolnik pod nadzorom izmenično prejema dvojni (v 2-dnevnem intervalu) ali trikratni (v 3-dnevnem intervalu) dnevni odmerek buprenorfina. Prilagoditev odmerka je treba izvesti pod zdravniškim nadzorom. Med prilagajanjem dvojnemu ali trojnemu odmerku je treba bolnika spremljati

3-4 ure zaradi možnih simptomov prevelikega odmerjanja. Pred povečanjem odmerka buprenorfina je treba izključiti dodatno uporabo drugih sedativnih snovi (npr. benzodiazepinov).

Posamično se lahko uporabijo optimizirani odmerki. V posameznih primerih lahko zadostujejo manjši odmerki.

V kliničnih študijah je bila potrjena učinkovitost in varnost buprenorfina za izmenično odmerjanje vsak drugi dan v odmerkih 8 do 34 mg/70 kg telesne mase s podjezično raztopino buprenorfina ali za izmenično odmerjanje v 3-dnevnem intervalu v odmerkih od 12 do 44 mg/70 kg telesne mase s podjezično raztopino buprenorfina.

#### *Take-Home predpisovanje*

V primeru predpisovanja recepta za zdravljenje na domu mora zdravnik zagotoviti, da se v največji možni meri izključi tveganje ogrožanja sebe ali drugih, ki so posledica nadomestnega zdravila, in da bolnik uporablja nadomestno zdravilo, ki mu je predpisano, kot je bilo predvideno. V primeru, da bolnik zdravilo zlorablja ali nepravilno uporablja, treba recept zdravljenje na domu nemudoma ukiniti. Do zlorabe pride, kadar bolnik uporablja snovi, ki so zanj nevarne, kot so na primer benzodiazepini (glejte poglavje 4.4) ali uporabljen buprenorfin injicira intravenozno.

#### *Znaki in simptomi prekomerne uporabe buprenorfina*

Medsebojni vplivi med nastajanjem in obstojem opioidne tolerance in odmerkom buprenorfina so lahko izjemno kompleksni. Zmanjšanje odmerka podjezičnih tablet Addnok je priporočljivo v primerih, ko imajo bolniki znake in simptome prekomernega učinka buprenorfina, za katerega so značilni simptomi, kot so »občutek čudnosti«, slaba koncentracija, zaspanost in morda omotičnost v stoječem položaju.

#### *Odtegnitev od buprenorfina*

Če je predpisani odmerek buprenorfina premajhen, se lahko v 24-urnem intervalu odmerjanja pojavijo odtegnitveni simptomi (zamašitev nosu, trebušni simptomi, driska, mišične bolečine, tesnoba). Zdravnik se mora zavedati potencialne potrebe po spremembi odmerka podjezičnih tablet Addnok, če bolniki poročajo o odtegnitvenih simptomih.

#### *Zmanjšanje odmerka in zaključek zdravljenja:*

Ko pri bolniku dosežete zadovoljivo stabilizacijo, lahko odmerek podjezičnih tablet Addnok počasi zmanjšate na nižji vzdrževalni odmerek. Če je primerno, lahko pri nekaterih bolnikih zdravljenje prekinete. Razpoložljivost različnih jakosti omogoča postopno zmanjševanje odmerka. Zaradi morebitnega relapsa je po zaključku zdravljenja z buprenorfinom potrebno spremljati bolnike.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Starejši*

Varnost in učinkovitost buprenorfina pri bolnikih, starejših od 65 let, nista bili dokazani.

##### *Okvara jeter*

Pred začetkom zdravljenja je priporočljivo izvesti teste jetrne funkcije in dokumentirati stanje virusnega hepatitisa. Pri bolnikih, ki so pozitivni na virusni hepatitis, se sočasno zdravijo še z drugimi zdravili (glejte poglavje 4.5) in/ali imajo motnje v delovanju jeter, obstaja večje tveganje za pospešeno poškodbo jeter. Priporočljivo je redno spremljanje delovanja jeter (glejte poglavje 4.4).

Buprenorfin se v veliki meri presnavlja v jetrih; ugotovili so, da je plazemska raven buprenorfina višja pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro jeter. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov toksičnosti ali prevelikega odmerjanja zaradi zvišane ravni buprenorfina. Farmakokinetika buprenorfina je lahko pri bolnikih z okvaro jeter spremenjena. Zaradi tega se pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter priporoča manjše začetne odmerke in previdno prilagajanje odmerka (glejte poglavje 5.2). Buprenorfin je kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z okvaro ledvic ponavadi ni treba spreminjati odmerka buprenorfina. Pri odmerjanju pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) je priporočljiva previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

### *Otroci in mladostniki*

Varnost in učinkovitost podjezičnih tablet Addnok pri otrocih, mlajših od 18 let še nista bili dokazani. Podjezičnih tablet Addnok se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

### Način uporabe

Sublingvalna uporaba.

Zdravilo Addnok se jemlje sublingvalno. Zdravniki morajo bolnike opozoriti, da je sublingvalni način uporabe edini učinkovit in varen način uporabe tega zdravila. Tableto je treba namestiti pod jezik, kjer se mora popolnoma raztopiti. To običajno traja od 5 do 10 minut. Po potrebi je treba ustno sluznico predhodno navlažiti, da se olajša raztapljanje podjezične tablete. Dokler se tableta popolnoma ne raztopi, bolnik ne sme pogoltniti ali zaužiti hrane oziroma pijače.

### Cilji zdravljenja in prekinitve zdravljenja

Pred pričetkom zdravljenja z zdravilom Addnok se je treba z bolnikom dogovoriti o strategiji zdravljenja vključno s trajanjem in cilji zdravljenja. Med zdravljenjem je treba zagotoviti pogost stik med bolnikom in zdravnikom za ovrednotenje potrebe po nadaljevanju zdravljenja, razmislek o prekinitvi zdravljenja in prilagoditev odmerka, če je potrebno. Če bolnik zdravljenja z zdravilom Addnok ne potrebuje več, utegne biti za preprečevanje simptomov odtegnitve priporočljivo postopno zmanjševanje odmerka (glejte poglavje 4.4).

### Trajanje zdravljenja

Zdravilo Addnok naj se ne uporablja dlje, kot je potrebno.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Huda respiratorna insuficienca
- Huda okvara jeter
- Akutni alkoholizem ali delirium tremens
- Sočasna uporaba opioidnih antagonistov (naltreksona, nalmefena) za zdravljenje odvisnosti od alkohola ali opioidov.

Ni ugotovitev o učinkovitosti ali varnosti zdravljenja otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let, s podjezičnimi tabletami Addnok.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### **Opozorila**

Zdravilo Addnok je namenjeno le zdravljenju odvisnosti od opioidov.

### **Napačna uporaba, zloraba in preusmeritev uporabe**

Buprenorfin se lahko uporablja napačno ali zlorablja podobno kot druge opioide, zakonite ali nezakonite. Nekatera tveganja, ki se pojavijo zaradi napačne uporabe in zlorabe, vključujejo preveliko odmerjanje, širjenje virusnih ali lokaliziranih in sistemskih okužb, ki se prenašajo s krvjo, respiratorno depresijo in okvaro jeter. Zloraba buprenorfina, ki je ne zagreši ciljni bolnik, pač pa druga oseba, predstavlja dodatno tveganje za nove od mamil odvisne posameznike, ki uporabljajo buprenorfin kot primarno učinkovino za zlorabo, če zdravilo za nezakonito uporabo razpečuje neposredno ciljni bolnik ali pa če zdravilo ni zavarovano pred krajo.

Neoptimalno zdravljenje z buprenorfinom lahko spodbudi napačno uporabo zdravila pri bolniku, kar pomeni preveliko odmerjanje ali opustitev zdravljenja. Bolnik, ki ne prejema zadostnih odmerkov

buprenorfina, lahko ob nenadzorovanih odtegnitvenih simptomih še naprej zlorablja opioide, alkohol ali druge sedative/hipnotike, zlasti benzodiazepine.

Za zmanjšanje tveganja napačne uporabe, zlorabe in preusmeritve uporabe, morajo zdravniki poskrbeti za ustrezne previdnostne ukrepe pri predpisovanju in razdeljevanju buprenorfina. Izogibati se morajo predpisovanju količin zdravila za daljše obdobje v zgodnjih fazah zdravljenja in naročanje bolnika na ponovne obiske s kliničnim spremljanjem, ki je primerno potrebam bolnika.

### ***Previdnostni ukrepi***

Previdnost je potrebna, če se med uporabo podjezičnih tablet Addnok pojavijo naslednje bolezni in je treba odmerek zdravila po potrebi zmanjšati:

#### Respiratorna depresija

Poročali so o številnih primerih smrti zaradi respiratorne depresije, še zlasti pri uporabi buprenorfina v kombinaciji z benzodiazepini (glejte poglavje 4.5) ali kadar se buprenorfina ni uporabljalo v skladu z navodili za predpisovanje. O smrti so poročali tudi v povezavi s sočasnim dajanjem buprenorfina in drugih depresivov, kot so alkohol ali drugi opioidi. Če se buprenorfin daje osebam, ki niso odvisne od opioidov in ki niso razvile tolerance na učinke opioidov, se lahko pojavi potencialno smrtna respiratorna depresija.

To zdravilo je treba uporabljati previdno pri bolnikih z astmo ali respiratorno insuficienco (na primer kronična obstruktivna pljučna bolezen, pljučno srce, zmanjšan respiratorni rezervni volumen, hipoksija, hiperkapnija, obstoječa respiratorna depresija ali kifoskolioza (ukrivljenost hrbtenice, ki lahko povzroča težko dihanje)).

Če bi buprenorfin nenamerno ali namenoma zaužili otroci ali druge osebe, ki niso odvisniki, lahko povzroči resno in potencialno smrtno respiratorno depresijo. Bolnike posvarite, naj pretisni omot shranjujejo na varnem mestu in ga ne odpirajo vnaprej, zdravilo naj shranjujejo zunaj dosega otrok in drugih članov gospodinjstva ter naj zdravila nikoli ne jemljejo v prisotnosti otrok. V primeru nenamernega zaužitja ali suma zaužitja je treba nemudoma poklicati nujno medicinsko pomoč.

#### Tveganje pri sočasni uporabi sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali podobne učinkovine

Sočasna uporaba podjezičnih tablet Addnok in sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali podobne učinkovine, lahko povzroči sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt. Zaradi teh tveganj mora biti sočasno predpisovanje sedativnih zdravil omejeno le na bolnike, pri katerih ni drugih možnosti zdravljenja. Če je sprejeta odločitev za sočasno predpisovanje podjezičnih tablet Addnok in sedativnih zdravil, je treba uporabiti najmanjši še učinkovit odmerek, trajanje zdravljenja pa mora biti čim krajše. Bolnike je treba pozorno spremljati glede znakov in simptomov respiratorne depresije in sedacije. S tega vidika se močno priporoča seznanitev bolnikov in njihovih skrbnikov s temi simptomi (glejte poglavje 4.5).

#### Depresija centralnega živčnega sistema

Buprenorfin lahko povzroča zaspanost, še zlasti pri jemanju skupaj z alkoholom ali zaviralci centralnega živčnega sistema (kot so anksiolitiki, sedativi ali hipnotiki) (glejte poglavje 4.5). Med zdravljenjem s podjezičnimi tabletami Addnok se ne sme zaužiti alkoholnih pijač ali zdravil, ki vsebujejo alkohol. Sočasna uporaba drugih zaviralcev centralnega živčnega sistema, drugih opioidnih derivatov (analgetiki in antitusiki), nekaterih antidepresivov, sedativnih antagonistov receptorjev H1, barbituratov, anksiolitikov, nevroleptikov, klonidina in njemu podobnih snovi, zahteva zdravstveni nadzor.

#### Serotoninski sindrom

Sočasna uporaba zdravila Addnok in drugih serotoninergičnih učinkovin, kot so zaviralci MAO, selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI), zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) ali triciklični antidepresivi, lahko povzročijo serotoninski sindrom, možno življenjsko nevarno stanje (glejte poglavje 4.5).

Če je sočasno zdravljenje z drugimi serotoninergičnimi učinkovinami klinično upravičeno, se svetuje skrbno opazovanje bolnika, zlasti med začetkom zdravljenja in povečanjem odmerka.

Simptomi serotoninskega sindroma lahko vključujejo spremembe duševnega stanja, avtonomno nestabilnost, nevromuskulatorne motnje in/ali gastrointestinalne simptome.

Če obstaja sum na serotoninski sindrom, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja, odvisno od resnosti simptomov.

### Hepatitis in hepatični dogodki

Pri zasvojenosti z opiodi so poročali o primerih akutnih poškodb jeter tako v kliničnih preskušanjih kot v poročilih o neželenih učinkih v obdobju trženja zdravila. Spekter abnormalnih izvidov se giblje od prehodnega asimptomatskega zvišanja jetrnih transaminaz do poročil o primerih odpovedi jeter, jetrne nekroze, hepatorenalnega sindroma, hepatične encefalopatije in smrti. V mnogih primerih lahko to povzročajo ali k temu prispevajo že obstoječe okvare mitohondrijev (genetska bolezen), abnormalnosti jetrnih encimov, okužba z virusom hepatitisa B ali C, zloraba alkohola, anoreksija, sočasna uporaba drugih morebitno hepatotoksičnih zdravil) in sočasna uporaba drog za injiciranje. Te osnovne dejavnike je treba upoštevati pred predpisovanjem podjezičnih tablet Addnok in med zdravljenjem. Če sumite na jetrni dogodek, je potrebno nadaljnje biološko in etiološko ovrednotenje. Odvisno od ugotovitev lahko zdravnik previdno prekine z uporabo zdravila, tako da ne povzroči sindroma odtegnitve in prepreči povratek bolnika k uporabi nezakonitih drog. Če se bo zdravljenje nadaljevalo, je potrebno spremljanje delovanja jeter.

Pri vseh bolnikih je treba v rednih presledkih izvajati preiskave delovanja jeter.

### Okvara jeter

Učinek okvare jeter na farmakokinetiko buprenorfina in naloksona je bil ocenjen v študiji v obdobju trženja zdravila. Ker se buprenorfin v veliki meri presnavlja v jetrih, je bila po enkratnem odmerjanju buprenorfina njegova plazemska raven pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro jeter višja. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov toksičnosti ali prevelikega odmerjanja zaradi zvišane ravni buprenorfina. Zdravilo Addnok je treba uporabljati previdno pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (glejte poglavji 4.3 in 5.2). Buprenorfin je kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

### Okvara ledvic

Izločanje skozi ledvice se lahko podaljša, ker se 30 % danega odmerka izloči preko ledvic. Pri bolnikih z okvaro ledvic se presnovki buprenorfina kopičijo. Pri odmerjanju pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je priporočljiva previdnost (očistek kreatinina < 30 ml/min) (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Še posebej skrben zdravstveni nadzor je potreben v naslednjih primerih:

- bolniki z dokazanimi ali domnevnimi spremembami EKG (podaljšanje QT intervala pri EKG) ali neravnovesjem elektrolitov, zlasti pomanjkanjem kalija (hipokaliemija);
- klinično signifikantno znižanje srčnega utripa (bradikardija) in
- zdravljenje z nekaterimi zdravili proti aritmiji (antiaritmiki razreda I in III).

### Aritmije

Klinične študije so pokazale, da je podaljšanje QT intervala zelo pogosto med zdravljenjem z  $\mu$ -opiodnimi agonisti, kar pomeni, da obstaja tveganje za razvoj polimorfne ventrikularne tahikardije (torsade de pointes). Med zdravljenjem z buprenorfinom, delnim agonistom  $\mu$ -opiodnih receptorjev, se je v kliničnih študijah pogosto pojavilo podaljšanje QT intervala, katerega vzrok še ni pojasnjen s 100-odstotno gotovostjo.

Pri bolnikih, pri katerih potencialne koristi zdravljenja z buprenorfinom presegajo tveganje za razvoj tahikardije, je treba pred začetkom zdravljenja in po dveh tednih zdravljenja opraviti EKG, da se ocenijo in količinsko ovrednotijo učinki buprenorfina na interval QT. V skladu s tem je priporočljivo opraviti EKG pred in po povečanju odmerka.

### Povzročitev sindroma opioidne odtegnitve

Ob začetku zdravljenja s podjezičnimi tabletami Addnok mora zdravnik poznati profil delnega agonista buprenorfina. Buprenorfin pri podjezičnem jemanju lahko povzroči sindrom odtegnitve pri bolnikih, odvisnih od opiodov, še posebej, če se ga da manj kot 6 ur po zadnji uporabi heroina ali

kratkotrajno delujočega opioida, ali če se ga da manj kot 24 ur po zadnjemu odmerku metadona. Bolnika je treba med obdobjem prehoda z metadona na buprenorfin skrbno spremljati, saj so poročali o pojavu odtegnitvenih simptomov. Za preprečitev sindroma odtegnitve morate uvajanje zdravljenja z buprenorfinom izvajati, ko so opazni objektivni znaki blage odtegnitve (glejte poglavje 4.2). Odtegnitveni simptomi so lahko povezani tudi z nezadostnim odmerjanjem.

#### Motnje dihanja med spanjem

Opioidi lahko povzročijo motnje dihanja med spanjem, vključno s centralno apnejo med spanjem (CSA) in hipoksemijo v spanju. Uporaba opioidov povečuje tveganje za CSA v odvisnosti od odmerka. Pri bolnikih, ki imajo CSA, razmislite o zmanjšanju skupnega odmerka opioidov.

#### Splošna opozorila, ki se nanašajo na dajanje opioidov

Opioidi lahko povzročijo ortostatsko hipotenzijo pri ambulantnih bolnikih.

Opioidi lahko povečajo tlak cerebrospinalne tekočine, kar lahko povzroči epileptične napade, zato jih je treba uporabljati previdno pri bolnikih s poškodbami glave, intrakranialnimi lezijami, drugimi stanji, ki lahko privedejo do povečanja tlaka cerebrospinalne tekočine, ali pri bolnikih z anamnezo epileptičnih napadov.

Pri uporabi opioidov pri bolnikih s hipotenzijo, hipertrofijo prostate ali uretralno stenozo je potrebna previdnost.

Mioza zaradi opioidov, spremembe v stopnji zavesti in spremembe v občutenju bolečine kot simptoma bolezni lahko vplivajo na oceno bolnika ter otežijo diagnozo oziroma zakrijejo klinični potek druge bolezni.

Pri uporabi opioidov pri bolnikih z miksedemom, hipotiroidizmom ali adrenokortikalno insuficienco (na primer Addisonova bolezen) je potrebna previdnost.

Opioidi dokazano povečujejo intraholedohalni tlak, zato je potrebna previdnost pri njihovi uporabi pri bolnikih z nepravilnim delovanjem biliarnega trakta.

Pri dajanju opioidov starejšim ali oslabeлим osebam je potrebna previdnost.

Na podlagi izkušenj z morfijem lahko sočasna uporaba zaviralcev monoaminooksidaze (zaviralcev MAO) poveča učinke opioidov (glejte poglavje 4.5).

Poskusi samomora z opiodi, zlasti v kombinaciji s tricikličnimi antidepresivi, alkoholom in drugimi snovmi, ki vplivajo na centralni živčni sistem, so sestavni del klinične slike odvisnosti od snovi. Pri bolnikih, pri katerih se pojavlja nekontrolirana uporaba drog in trdovratno, tvegano vedenje kljub ustreznemu farmakoterapevtskemu zdravljenju, je treba upoštevati individualno ocenjevanje in načrtovanje zdravljenja, ki lahko vključuje bolnišnično oskrbo.

#### Toleranca in motnja zaradi uporabe opioidov (zloraba in odvisnost)

Pri ponavljajočem se dajanju opioidov kot je zdravilo Addnok se lahko razvijejo toleranca, fizična in psihološka odvisnost ter motnja uporabe opioidov (OUD - opioide use disorder). Zloraba ali namerna napačna uporaba zdravila Addnok lahko vodi v preveliko odmerjanje in/ali smrt. Tveganje za razvoj OUD je povečano pri bolnikih z osebno ali družinsko anamnezo (starši ali bratje in sestre) motenj uživanja substanc (vključno z motnjami uživanja alkohola), pri trenutnih uporabnikih tobaka ali pri bolnikih z osebno anamnezo drugih motenj duševnega zdravja (npr. huda depresija, anksioznost in osebne motnje).

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Addnok in med zdravljenjem se je treba z bolnikom dogovoriti o ciljih in načrtu opustitve zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Bolnike bo treba spremljati glede znakov iskanja priložnosti za uporabo zdravila (npr. prezgodnje zahteve za ponovno polnjenje). To vključuje pregled sočasne uporabe opioidov in psihoaktivnih

zdravil (kot so benzodiazepini). Pri bolnikih z znaki in simptomi OUD je treba razmisliti o posvetu s specialistom za zdravljenje odvisnosti.

V rednih presledkih je treba izvajati preiskave urina za preverjanje prisotnosti drog.

Laboratorijske vrednosti: Športniki se morajo zavedati dejstva, da uporaba podjezičnih tablet Addnok lahko povzroči pozitivne rezultate na protidopinških testih.

Zdravilo Addnok podjezične tablete vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco na galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze in galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

##### Možen vpliv drugih zdravil na buprenorfin

Zdravilo Addnok podjezične tablete je treba uporabljati previdno pri sočasni uporabi s/z:

*Alkoholnimi pijačami ali zdravili, ki vsebujejo alkohol*

Alkohol okrepi sedativni učinek buprenorfina (glejte poglavje 4.7).

*Sedativnimi zdravili, kot so benzodiazepini ali podobna zdravila*

Sočasna uporaba opioidov s sedativnimi zdravili, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, poveča tveganje za sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt zaradi aditivnega zaviralnega učinka na centralni živčni sistem. Odmerek in trajanje sočasnega zdravljenja morata biti omejena (glejte poglavje 4.4).

*Drugimi zaviralci centralnega živčnega sistema, drugimi opioidnimi derivati (npr. metadonom, analgetiki in antitusiki), nekaterimi antidepressivi, sedativnimi antagonistami receptorjev H1, barbiturati, anksiolitiki, ki niso benzodiazepini, nevroleptiki, klonidinom in njemu podobnimi snovmi*

Te kombinacije povečajo depresijo centralnega živčnega sistema. Zaradi zmanjšane pozornosti lahko postaneta nevarna tudi vožnja ali upravljanje strojev. Poleg tega je pri bolnikih, ki jemljejo buprenorfin in prejemajo polne opioidne agoniste, težko doseči zadostno analgezijo. Posledično obstaja možnost prevelikega odmerjanja polnih agonistov, še zlasti če želimo preseči delne agonistične učinke buprenorfina ali kadar se plazemske koncentracije buprenorfina zmanjšujejo.

Sočasna uporaba zdravila Addnokl in gabapentinoidev (gabapentin in pregabalin) lahko povzroči depresijo dihanja, hipotenzijo, globoko sedacijo, komo ali smrt. (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba buprenorfina z antiholinergiki ali zdravili z antiholinergičnim delovanjem (npr. triciklični antidepressivi, antihistaminiki, antipsihotiki, mišični relaksanti, antiparkinsoniki) lahko povzroči povečane antiholinergične neželene učinke.

*Naltrekson in nalmefen*

Naltrekson in nalmefen sta opioidna antagonistata, ki lahko blokirata farmakološke učinke buprenorfina. Pri bolnikih, odvisnih od opioidov, ki se trenutno zdravijo z buprenorfinom, lahko antagonistata naltrekson in nalmefen privedeta do nenadnega pojava dolgotrajnih in intenzivnih odtegnitvenih simptomov od opioidov. Pri bolnikih, ki se trenutno zdravijo z naltreksonom ali nalmefenom, lahko antagonistata naltrekson in nalmefen blokirata predvidene terapevtske učinke buprenorfina.

*Zaviralci CYP3A4*

v študiji medsebojnega delovanja buprenorfina s ketokonazolom (močnim zaviralcem encima CYP3A4) je prišlo do povečanja vrednosti C<sub>max</sub> in AUC (površina pod krivuljo) za buprenorfin (približno 50 % in 70 %, v istem zaporedju) ter v manjši meri za norbuprenorfin. Bolnike, ki prejemajo buprenorfin, je treba pozorno spremljati, saj bo morda pri njih potrebno zmanjšati odmerek v kombinaciji z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. zaviralci proteaze, kot so ritonavir ali nelfinavir ali indinavir ali azolskimi antimiotiki, kot so ketokonazol, makrolidni antibiotiki ali itrakonazol).

### *Induktorji CYP3A4*

Sočasna uporaba induktorjev CYP3A4 in buprenorfina lahko zmanjša plazemsko koncentracijo buprenorfina, zaradi česar lahko pride do neoptimalnega zdravljenja odvisnosti od opioidov z buprenorfinom. Če bolniki sočasno z buprenorfinom prejemajo induktorje CYP3A4 (npr. fenobarbital, karbamazepin, fenitoin, rifampicin), jih je treba pozorno spremljati. Morda bo potreba ustrezna prilagoditev odmerka buprenorfina ali induktorja CYP3A4.

### *Serotoninergičnimi zdravili*

Serotoninergičnimi zdravili, kot so zaviralci MAO, selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI), zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) ali triciklični antidepresivi, saj se poveča tveganje za serotoniniski sindrom, ki je lahko življenjsko nevarno stanje (glejte poglavje 4.4).

### *Zaviralci monoaminooksidaze (zaviralci MAO)*

Izkušnje z morfijem kažejo, da je možno poudarjanje učinkov opioidov (glejte poglavje 4.4). Na podlagi izkušenj z morfijem lahko sočasna uporaba zaviralcev monoaminooksidaze (zaviralcev MAO) poveča učinke opioidov (glejte poglavje 4.5). Če bolnike predhodno zdravimo z določenimi antidepresivi (zaviralci MAO) v zadnjih 14 dneh pred uporabo opioidov, obstaja teoretična možnost za življenje ogrožajoče interakcije, ki vplivajo na delovanje možganov, dihal in ožilja. Kombinaciji se je treba izogibati do 2 tedna po ukinitvi uporabe zaviralcev MAO.

### *Kokainom*

Do sedaj še niso bile opisane interakcije s kokainom, snovjo, ki jo uporabniki različnih drog najpogosteje uporabljajo skupaj z opiodi.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

O uporabi buprenorfina pri nosečnicah do sedaj ni podatkov oziroma jih je malo (manj kot 300 rezultatov nosečnosti).

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Med nosečnostjo se ne sme uporabljati podjezičnih tablet Addnok, razen če je zdravljenje z buprenorfinom potrebno zaradi kliničnega stanja ženske. Buprenorfin se lahko med nosečnostjo uporablja le, če potencialne koristi pretehtajo potencialno tveganje za plod. Morebitno tveganje za ljudi ni znano. Proti koncu nosečnosti lahko buprenorfin inducira respiratorno depresijo pri novorojenčku celo po kratkem času dajanja. Dolgotrajnejša uporaba buprenorfina v zadnjem tromesečju nosečnosti lahko povzroči odtegnitveni sindrom pri novorojenčku (npr. hipertonijska, neonatalni tremor, neonatalna agitacija, mioklonus ali konvulzije). Sindrom se na splošno pojavi z zamikom več ur ali več dni po rojstvu. Zaradi dolgega razpolovnega časa buprenorfina je treba ob koncu nosečnosti razmisliti o nekajdnevnem spremljanju novorojenčka, da se prepreči tveganje respiratorne depresije ali odtegnitvenega sindroma pri novorojenčkih.

### Dojenje

Buprenorfin in njegovi presnovki se izločajo v materino mleko. Ugotovili so, da buprenorfin pri podganah zavira laktacijo. Zato je treba med zdravljenjem s podjezičnimi tabletami Addnok prenehati z dojenjem.

### Plodnost

Študije na živalih so pokazale zmanjšanje plodnosti pri samicah ob velikih odmerkih (sistemska izpostavljenost > 2,4-krat večja izpostavljenost kot pri ljudeh ob največjem priporočenem odmerku, ki znaša 24 mg buprenorfina na podlagi vrednosti AUC). Glejte poglavje 5.3.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Zdravilo Addnok ima blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, če se ga daje bolnikom, ki so odvisni od opiatov. Zdravilo lahko povzroča zaspanost, omotico ali oteženo razmišljanje, še posebej med začetkom zdravljenja in v obdobju prilagajanja odmerka. Če se zdravilo

jemlje skupaj z alkoholom ali zaviralci centralnega živčnega sistema, bo učinek verjetno bolj izrazit (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Bolniki morajo biti previdni pri vožnji ali upravljanju nevarnih strojev. Po doseganju stabilnega odmerka lahko zdravnik sprejme odločitev, ali lahko bolnik vozi ali upravlja s stroji.

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnostnega profila

Z zdravljenjem najpogosteje povezani neželeni učinki, o katerih so poročali med glavnimi kliničnimi preskušaji, so bili zaprtost in simptomi, ki so običajno povezani z odtegnitvijo zdravil (npr. nespečnost, glavobol, navzea, hiperhidroza in bolečina). Nekatera poročila o epileptičnih napadih, bruhanju, driski in povečanih vrednostih testov delovanja jeter so bila ocenjena kot resna.

##### Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Pogostost neželenih učinkov, ki se pojavijo zaradi zdravljenja z buprenorfinom, je prikazana v spodnji tabeli. Preglednica temelji na neželenih učinkih, o katerih so poročali v kliničnih raziskavah in po prihodu buprenorfina/naloksona na trg.

Pogostnost spodaj naštetih možnih neželenih učinkov je opredeljena po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostosti poročenih neželenih učinkov pri uporabi zdravila, po prihodu zdravila na trg, ni mogoče določiti, ker izvirajo iz spontanah poročil. Zaradi tega se pogostnost teh stranskih učinkov opredeli kot »neznana«.

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Zelo redki
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>		bronhitis, okužba,		
<b>Bolezni</b>		gripa faringitis, rinitis		
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>		limfadenopatija		
<b>Bolezni imunskega sistema</b>				anafilaktični šok, angionevrotični edem (Quincke edem)
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>		zmanjšan apetit		
<b>Psihiatrične motnje</b>	nespečnost	nemir, anksioznost, depresija, sovražnost, živčnost, zaspanost, paranoja, neobičajne misli	halucinacije	
<b>Bolezni živčevja</b>	glavobol	vrtočlavinica, omotica, hipertoniija, migrena, parestezija, zaspanost, sinkopa, tremor		
<b>Očesne bolezni</b>		motnje solznih žlez, midriaza		

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Zelo redki
<b>Srčne bolezni</b>		podaljšanje intervala QT na EKG, palpitacije		
<b>Žilne bolezni</b>		ortostatska hipotenzija, vazodilatacija		
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>		izcedek iz nosu, kašelj, dispneja, zehanje	respiratorna depresija	bronhospazem
<b>Bolezni prebavil</b>	navzea	zaprtost, diareja, suha usta, dispepsija, prebavne motnje, flatulenca, težave z zobmi, bruhanje, bolečine v trebuhu		
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>			nekroza jeter, hepatitis	
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	hiperhidroza	izpuščaj		
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>		atralgija, bolečina v hrbtu, bolečina v kosteh, mišični krči, mialgija, bolečine v vratu		
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>		dismenoreja		
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	astenija, sindrom odtegnitve zdravila, bolečine	bolečine v prsnem košu, mrzlica, pireksija, splošno slabo počutje, periferni edem, pireksija		

#### Odvisnost od zdravila

Ponavljajoča se uporaba zdravila Addnok lahko vodi v odvisnost od zdravila, celo pri terapevtskih odmerkih. Tveganje za zasvojenost z zdravilom je odvisno od bolnikovih individualnih faktorjev tveganja, od odmerka in od trajanja zdravljenja z opioidi (glejte poglavje 4.4).

#### Opis izbranih neželenih učinkov, ugotovljenih po prihodu zdravila na trg

Sledi povzetek drugih poročil o neželenih dogodkih po prihodu zdravila na trg, ki veljajo za resne ali kako drugače pomembne:

- V primerih namerne intravenske napačne uporabe zdravil so poročali o lokalnih reakcijah, ki so včasih septične (absces, celulitis), in potencialno resnem akutnem hepatitisu in drugih akutnih okužbah, na primer pljučnica in endokarditis (glejte poglavje 4.4).
- Pri bolnikih, ki so znatno zasvojeni z zdravili, lahko začetno dajanje buprenorfina povzroči sindrom, podoben odtegnitvenemu sindromu, opisanim pri uporabi naloksona, če se zdravilo

uporabi, preden izzvenijo agonistični učinki, ki jih povzroča nedavna uporaba ali zloraba opioidov (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

- Najpogostejši znaki in simptomi preobčutljivosti vključujejo izpuščaje, urtikarijo in srbenje. Poročali so tudi o primerih bronhospazma, respiratorne depresije, angioedema in anafilaktičnega šoka (glejte poglavje 4.3).
- Pojavile so se povišane ravni transaminaz, hepatitis, akutni hepatitis, citolitični hepatitis, zlatenica, hepatorenalni sindrom, hepatična encefalopatija in nekroza jeter (glejte poglavje 4.4).
- Pri novorojenčkih, katerih matere so med nosečnostjo prejemale buprenorfin, so poročali o odtegnitvenemu sindromu od zdravil pri novorojenčkih. Ta sindrom je lahko blažji in dolgotrajnejši kot odtegnitveni sindrom, ki ga povzročajo polni agonisti  $\mu$ -opiooidov. Vrsta sindroma se lahko razlikuje glede na materino zgodovino uživanja drog (glejte poglavje 4.6)
- Poročali so o halucinacijah, ortostatski hipotenziji, sinkopi, omotici in odvisnosti od zdravil.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### Simptomi

Zlasti pri ne-tolerantnih ljudeh (zlasti otrocih) lahko hudo zastrupitev povzročijo celo manjši odmerki, kot se uporabljajo pri nadomestnem zdravljenju.

Za znake in simptome prekomernega učinka buprenorфина so značilni simptomi, kot so »čuden občutek«, slaba koncentracija, zaspanost in možna omotičnost v stoječem položaju. Respiratorna depresija, ki je posledica depresije centralnega živčnega sistema, je poglobitni simptom prevelikega odmerjanja, ki zahteva ukrepanje, saj lahko povzroči zastoj dihanja in smrt. Znaki prevelikega odmerjanja lahko vključujejo tudi somnolenco, ambliopijo, miozo, hipotenzijo, navzeo, bruhanje in/ali motnje govora.

### Obvladovanje

Uvesti je treba splošne podporne ukrepe, ki vključujejo pozorno spremljanje stanja dihanja in srčnega utripa bolnika. Uvesti je treba simptomsko zdravljenje respiratorne depresije in standardno intenzivno nego. Zagotoviti morate prehodne dihalne poti in asistirano ali nadzorovano ventilacijo. Bolnika je treba prenesti v okolje, kjer so na voljo vsi pripomočki za oživljanje.

Če bolnik bruha, je treba paziti, da izbljuvka ne vdihne.

Kljub zmernemu učinku, ki ga lahko ima na preprečevanje učinkov buprenorфина na dihalne simptome v primerjavi z njegovimi učinki na popolne agoniste opioidnih receptorjev, se priporoča uporaba opioidnega antagonist (tj. naloksona).

Ob uporabi naloksona je treba pri določanju trajanja zdravljenja in zdravniškega nadzora, ki je potrebno za preprečitev učinka prevelikega odmerjanja, upoštevati dolgotrajnost delovanja buprenorfin. Nalokson se izloči hitreje kot buprenorfin, zato se lahko znova pojavijo že obvladani simptomi prevelikega odmerjanja buprenorfin, zaradi česar bo morda potrebna dolgotrajna infuzija. Če infuzija ni mogoča, bo morda potrebno večkratno odmerjanje naloksona. Začetni odmerki naloksona lahko znašajo do 2 mg in jih je treba ponavljati vsake 2–3 minute, dokler se ne doseže zadosten odziv, vendar začetni odmerek ne sme preseči 10 mg. Nadaljnje hitrosti intravenske infuzije je treba prilagoditi odzivu bolnika.

## 5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje zasvojenosti z opiodi, oznaka ATC: N07BC01

#### Mehanizem delovanja

Buprenorfin je delni agonist/antagonist opiodnih receptorjev, ki se veže na  $\mu$ - in ( $\kappa$ )-opiodne receptorje v možganih. Učinkovanje buprenorfin se pripisuje njegovim počasi reverzibilnim lastnostim na  $\mu$ -opiodnih receptorjih, kar lahko prek daljšega obdobja zmanjša potrebo odvisnih bolnikov po drogah.

Buprenorfin ima relativno široko terapevtsko delovanje, ki temelji na njegovem učinkovanju kot delni agonist/antagonist.

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

#### Absorpcija

Buprenorfin pri peroralnem jemanju najprej preide skozi presnovo prvega prehoda z N-dealkilacijo in glukuronidno konjugacijo v tankem črevesu in jetrih. Peroralna uporaba tega zdravila zato ni primerna.

Najvišja plazemska koncentracija se doseže 90 minut po podjezični uporabi. Razmerje med odmerkom in najvišjo plazemsko koncentracijo je v razponu med 2 mg in 24 mg buprenorfin (podjezične tablete) odvisno od odmerka, vendar ne sorazmerno z odmerkom.

Razmerje med odmerkom in obsegom biološke uporabnosti (AUC) je sorazmerno glede na odmerek v razponu med 2 mg in 16 mg buprenorfin (podjezične tablete), v razponu med 16 in 24 mg pa je odvisno od odmerka, vendar ne sorazmerno.

Glede na študijo o biološki uporabnosti, opravljeni na 24 testnih oseb, je relativna biološka uporabnost podjezičnih tablet Addnok v primerjavi z raztopino buprenorfin približno 70 %.

#### Porazdelitev

Absorpciji buprenorfin sledi faza hitre porazdelitve. Porazdelitveni razpolovni čas je od 2 do 5 ur.

#### Biotransformacija

Buprenorfin se presnavlja s 14-N-dealkilacijo in z glukuronidno konjugacijo matične molekule ter dealkiliranega presnovka. N-dealkilbuprenorfin je  $\mu$ -agonist s šibkim intrinzičnim delovanjem.

#### Izločanje

Izločanje buprenorfin je dvo- ali trieksponentno, z dolgo končno eliminacijsko fazo od 20 do 25 ur. To je deloma posledica reabsorpcije buprenorfin po hidrolizi konjugiranega derivata v črevesju, deloma pa posledica velike lipofilnosti molekule.

## Ekskrecija

Buprenorfin se izloča z blatom preko izločanja glukuronidno konjugiranih presnovkov v žolč (70 %). Preostanek pa se izloča z urinom.

## Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

### *Okvara jeter*

Preglednica 2 povzema rezultate iz klinične študije, v kateri je bila določena izpostavljenost 2,0/0,5 mg podjezičnim tabletam buprenorfina/naloksona po enkratnem odmerjanju pri zdravih osebah in pri bolnikih z različnimi stopnjami okvare jeter.

<b>Preglednica 2.</b>			
Učinek okvare jeter na farmakokinetične parametre buprenorfina po jemanju buprenorfina/naloksona (sprememba glede na zdrave osebe)			
<b>FK parameter</b>	<b>Blaga okvara jeter (Child-Pugh razred A) (n=9)</b>	<b>Zmerna okvara jeter (Child-Pugh razred B) (n=8)</b>	<b>Huda okvara jeter (Child-Pugh razred C) (n=8)</b>
<b>Buprenorfin</b>			
Cmaks	1,2-kratno povečanje	1,1-kratno povečanje	1,7-kratno povečanje
AUCkončni	Podobno kot kontrola	1,6-kratno povečanje	2,8-kratno povečanje

Na splošno se je pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter plazemska izpostavljenost buprenorfinu povečala za približno 3-krat.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Pri podganah niso našli škodljivih učinkov na plodnost ali splošno sposobnost razmnoževanja. Študije na podganah in kuncih so dale dokaze o fetotoksičnosti in postimplantacijskih izgubah.

Študije na podganah so pokazale zmanjšano intrauterino rast, zakasneli razvoj nekaterih nevroloških funkcij in visoko peri- in postnatalno smrtnost novorosjenih mladičev po dajanju zdravila samicam med brejostjo in dojenjem. Obstajajo dokazi, da so ti učinki posledica težav pri parturiciji in manjša proizvodnja mleka. Ni bilo dokazov o embriotoksičnosti, vključno s teratogenostjo, pri podganah ali kuncih.

*In vitro* in *in vivo* študije mutagenega potenciala buprenorfina niso pokazale klinično pomembnih učinkov.

Dolgotrajne študije na podganah in miših niso pokazale kancerogenega potenciala za človeka.

## **6 FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Laktoza monohidrat

Manitol (Ph.Eur.) (E421)

Koruzni škrob

Citronska kislina (E330)

Natrijev citrat (Ph.Eur.) (E331)

Povidon (E1201)

Magnezijev stearat (E470b) (Ph. Eur.) [rastlinski]

Smukec (E553b) (samo Addnok 0,4 mg podjezične tablete)

Visoko dispergirani silicijev dioksid (samo Addnok 0,4 mg podjezične tablete)

## 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

## 6.3 Rok uporabnosti

Addnok 0,4 mg podjezične tablete - 3 leta

Addnok 2 mg podjezične tablete - 3 leta

Addnok 8 mg podjezične tablete - 2 leti

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Addnok 0,4 mg podjezične tablete

Addnok 2 mg podjezične tablete

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Addnok 8 mg podjezične tablete

Shranjujte pri temperaturi do 25°C

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Addnok 0,4 mg podjezične tablete v pretisnih oмотih (PVC/aluminij).

Addnok 2 mg in 8 mg podjezične tablete v pretisnih oмотih (PVC/PVDC/aluminij).

*Velikosti pakiranja:*

7, 14 in 28 podjezičnih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravila, ki se več ne potrebuje, ni dovoljeno odvreči v odpadno vodo ali v lokalni kanalizacijski sistem. Bolnike je treba prositi, naj jih vrnejo v lekarno ali pri svojem farmacevtu preverijo, kako naj jih odstranijo v skladu z lokalnimi zahtevami. Ta ukrep pomaga varovati okolje

## 7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

I-GEN, LDA  
Edificio Madan Parque  
Rua dos Inventores  
2825-182 Caparica  
Portugalska

## 8 ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/10/00122/001-009

## 9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21.09.2010

Datum zadnjega podaljšanja: 08.01.2021

**10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

30.08.2024