

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

BUPRENORFIN ALKALOID-INT 0,4 mg podjezične tablete
BUPRENORFIN ALKALOID-INT 2 mg podjezične tablete
BUPRENORFIN ALKALOID-INT 8 mg podjezične tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena podjezična tableta vsebuje 0,4 mg buprenorfina (v obliki buprenorfinijevega klorida).
Pomožna snov: ena tableta vsebuje 19,71 mg laktoze monohidrata.

Ena podjezična tableta vsebuje 2 mg buprenorfina (v obliki buprenorfinijevega klorida).
Pomožna snov: ena tableta vsebuje 33,08 mg laktoze monohidrata.

Ena podjezična tableta vsebuje 8 mg buprenorfina (v obliki buprenorfinijevega klorida).
Pomožna snov: ena tableta vsebuje 30,90 mg laktoze monohidrata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje laktozo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

podjezična tableta

Bela, okrogla, bikonveksna, neobložena tableta z odtisnjeno oznako »→« na eni strani.

Bela, okrogla, bikonveksna, neobložena tableta z odtisnjeno oznako »2« na eni strani in oznako »→« na drugi strani.

Bela, okrogla, bikonveksna, neobložena tableta z odtisnjeno oznako »8« na eni strani in oznako »→« na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Nadomestno zdravljenje odvisnosti od opioidov v okviru medicinskega, socialnega in psihološkega zdravljenja.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravljenje je namenjeno odraslim in mladostnikom, starejšim od 15 let, ki soglašajo z zdravljenjem zasvojenosti.

Pred začetkom zdravljenja z buprenorfinom se mora zdravnik zavedati, da ima buprenorfin delno agonistično delovanje in lahko izzove odtegnitvene simptome pri bolnikih, odvisnih od opioidov. Pred začetkom zdravljenja je treba upoštevati vrsto odvisnosti od opioidov (tj. dolgodelujoči ali kratkodelujoči opioid), čas od zadnje uporabe opioidov in stopnjo odvisnosti od opioidov. Da ne izzovemo odtegnitvenih simptomov, moramo zdravljenje z buprenorfinom začeti, ko so prisotni objektivni in jasni znaki odtegnitve.

- Pri od opioidov odvisnih zasvojencah brez odtegnitvenih simptomov: en odmerek buprenorfina, apliciran podjezično vsaj 6 ur po zadnji uporabi opioida ali ko se pojavijo prvi znaki želje po opioidu.
- Pri bolnikih, ki prejemajo metadon: pred začetkom zdravljenja z buprenorfinom moramo odmerek metadona zmanjšati na največ 30 mg/dan. Pri bolnikih, ki so odvisni od metadona, lahko buprenorfin izzove odtegnitvene simptome.

Začetek zdravljenja

Začetni odmerek je od 0,8 mg do 4 mg, ki ga bolnik vzame kot enkratni dnevni odmerek.

Prilagoditev odmerjanja in nadaljevanje zdravljenja

Odmerek buprenorfina moramo postopoma povečevati glede na klinični učinek pri posameznem bolniku, ne smemo pa preseči največjega enkratnega dnevnega odmerka 24 mg. Odmerek titriramo glede na ponovno oceno kliničnega in psihološkega stanja bolnika.

V prvem obdobju zdravljenja je priporočljivo bolniku dajati buprenorfin vsak dan posebej. Kasneje, takoj ko se bolnikovo stanje stabilizira, mu lahko damo dovolj zdravila za več dni zdravljenja (omejeno na največ 7 dni ali glede na lokalne zahteve).

Zmanjšanje odmerka in prekinitev zdravljenja:

Po doseženem zadovoljivem obdobju stabilizacije bolnika lahko odmerek postopno zmanjšamo na manjši vzdrževalni odmerek. Ko menimo, da je to primerno, lahko pri nekaterih bolnikih zdravljenje prekinemo. Podjezične tablete so na voljo v jakostih 0,4 mg, 2 mg in 8 mg, kar omogoča titriranje odmerka navzdol. Po prekinitvi zdravljenja z buprenorfinom moramo bolnike spremljati zaradi možnosti ponovitve odvisnosti.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z oslabljenim delovanjem jeter:

Učinek okvare jeter na farmakokinetiko buprenorfina ni znan. Ker se buprenorfin obsežno presnavlja, se pričakuje večje plazemske koncentracije pri bolnikih z zmernimi do hudimi okvarami jeter.

Bolniki z oslabljenim delovanjem ledvic:

Bolnikom z motnjami v delovanju ledvic odmerka buprenorfina ni treba prilagoditi. Previdnost je potrebna pri odmerjanju zdravila bolnikom s hudimi okvarami ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Zdravilo se daje podjezično. Zdravnik mora bolniku pojasniti, da je podjezični način edina učinkovita in varna pot dajanja tega zdravila. Tableta mora biti pod jezikom, dokler se ne raztopi, kar običajno traja od 5 do 10 minut.

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).

Cilji zdravljenja in prekinitev zdravljenja

Pred pričetkom zdravljenja z zdravilom BUPRENORFIN ALKALOID-INT 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 prilagoditvi odmerka, če je potrebno. Če bolnik zdravljenja z zdravilom BUPRENORFIN ALKALOID-INT ne potrebuje več, je za preprečevanje simptomov odtegnitve lahko priporočljivo postopno zmanjševanje odmerka (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na buprenorfin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- otroci in mladostniki, mlajši od 15 let,
- huda respiratorna insuficienca,
- huda jetrna insuficienca,
- akutni alkoholizem ali *delirium tremens*,
- dojenje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zaradi pomanjkanja podatkov pri mladostnikih (starost 15–18 let) se mora buprenorfin v tej starostni skupini uporabljati previdno.

Opozorila

Uporaba buprenorfina je priporočljiva samo za zdravljenje odvisnosti od opioidov. Prav tako je priporočljivo, da zdravljenje predpiše zdravnik, ki lahko zagotavlja vsestransko zdravljenje zasvojenega bolnika (zasvojenih bolnikov).

Tveganje pri sočasni uporabi sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali podobna zdravila

Sočasna uporaba zdravila BUPRENORFIN ALKALOID-INT in sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali podobna zdravila, lahko povzroči sedacijo, depresijo dihanja, 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 zdravila BUPRENORFIN ALKALOID-INT in sedativnih zdravil, je treba uporabiti najmanjši še učinkovit odmerek, trajanje zdravljenja pa mora biti čim krajše.

Bolnike je treba pozorno spremljati glede pojava znakov in simptomov depresije dihanja in sedacije. S tega vidika se močno priporoča seznanitev bolnikov in njihovih skrbnikov s temi simptomi (glejte poglavje 4.5).

Serotoninski sindrom

Sočasna uporaba zdravila BUPRENORFIN ALKALOID-INT in drugih serotoninergičnih učinkovin, kot so zaviralci MAO, selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI), zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) ali triciklični antidepresivi, lahko povzroči 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 ob povečanju 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.

Toleranca in motnja zaradi uporabe opioidov (zloraba in odvisnost)

Pri ponavljajoči se uporabi opioidov, kot je zdravilo BUPRENORFIN ALKALOID-INT, se lahko razvijejo toleranca, fizična in psihološka odvisnost ter motnja uporabe opioidov (OUD – *opioid use disorder*).

Klinični zdravnik mora predvsem na začetku zdravljenja upoštevati tveganje zlorabe in napačne uporabe (npr. intravenske aplikacije). Zloraba ali namerna napačna uporaba zdravila BUPRENORFIN ALKALOID-INT lahko vodi v preveliko odmerjanje in/ali smrt. Tveganje za razvoj OUD je povečano pri bolnikih z osebno ali družinsko anamnezo (starši ali sorojenci) 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 osebnostne motnje). Pred začetkom zdravljenja z zdravilom BUPRENORFIN ALKALOID-INT 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 izdajo zdravila). 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.

- Preusmerjanje: preusmerjanje pomeni uvedbo buprenorfina v obliki podjezičnih tablet na nezakoniti trg, bodisi s strani bolnikov bodisi posameznikov, ki zdravilo ukradejo bolnikom ali lekarnam. Zaradi preusmerjanja se lahko pojavijo novi zasvojenosti, ki uporabljajo buprenorfin v obliki podjezičnih tablet kot primarno zlorablano drogo; pri njih obstaja tveganje prevelikega odmerjanja, širjenja virusnih okužb s krvjo, depresije dihanja in poškodb jeter.
- Izzvani odtegnitveni simptomi: pred začetkom zdravljenja z buprenorfinom v obliki podjezičnih tablet se mora zdravnik zavedati delnega agonističnega delovanja buprenorfina, ki lahko izzove odtegnitvene simptome pri bolnikih, odvisnih od opioidov, še posebej, če zdravilo dajemo manj kot 6 ur po zadnji uporabi heroína ali drugih kratkodelujočih opioidov ali manj kot 24 ur po zadnjem odmerku metadona. Nasprotno so odtegnitveni simptomi lahko povezani tudi s suboptimalnimi odmerki. Tveganje za pojav resnih neželenih dogodkov, kot sta preveliko odmerjanje ali opustitev zdravljenja, je večje, če bolnik prejema premajhne odmerke buprenorfina v obliki podjezičnih tablet ter če odtegnitvene simptome zdravi sam z opioidi, alkoholom ali drugimi hipnotiki s sedativnim delovanjem, predvsem z benzodiazepini.
- Odvisnost: buprenorfin je delni agonist opiatnih receptorjev μ , kronično jemanje pa povzroči odvisnost opioidnega tipa. Prekinitev zdravljenja lahko povzroči odtegnitvene simptome, ki se lahko pojavijo z zamikom.
- Depresija dihanja: poročali so o nekaj primerih smrti zaradi depresije dihanja, predvsem pri sočasni uporabi z benzodiazepini, gabapentinoidi (kot sta pregabalin in gabapentin) (glejte poglavje 4.5), ali kadar buprenorfin ni bil uporabljen v skladu z navodili.
- 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.
- Hepatitis, jetrna obolenja: v kliničnih preskušanjih in v poročilih o neželenih učinkih po prihodu zdravila na trg so pri odvisnikih od opioidov poročali o primerih akutne poškodbe jeter. V spektru nenormalnosti so poročali tako o prehodnem asimptomatskem zvišanju vrednosti jetrnih transaminaz kot tudi o primerih odpovedi jeter. V mnogih primerih so bile pri bolnikih predhodno prisotne nenormalne vrednosti jetrnih encimov, okužba z virusom hepatitisa B ali C, sočasno zdravljenje z drugimi, potencialno hepatotoksičnimi zdravili (*acetilsalicilno kislino, amjodaronom, zaviralci proteaz, izoniazidom,...*) ter nadaljevanje injiciranja drog, kar lahko povzroči obolenja jeter ali k njim prispeva. Pred predpisovanjem buprenorfina v obliki podjezičnih tablet ter med zdravljenjem moramo upoštevati navedene osnovne dejavnike. Kadar sumimo na obolenje jeter in je vzrok neznan, moramo izvesti dodatne preglede. Če sumimo, da je buprenorfin povzročitelj nekroze jeter ali zlatenice, moramo zdravljenje z njim prekiniti tako hitro, kot to dopušča bolnikovo klinično stanje. Pri vseh bolnikih moramo v rednih intervalih izvajati teste delovanja jeter.
- Pri bolnikih, ki uporabljajo zaviralce CYP3A4, moramo odmerke skrbno prilagoditi, ker lahko zaviralci CYP3A4 povečajo plazemske koncentracije buprenorfina (glejte poglavje 4.5). Bolnike, ki uporabljajo zaviralce CYP3A4, lahko zdravimo z manjšimi odmerki.

- Zdravilo lahko povzroča dremavost, ki se lahko poslabša ob sočasni uporabi z drugimi centralno delujočimi snovmi, kot so alkohol, pomirjevala, sedativi, hipnotiki, gabapentinoidi (glejte poglavje 4.5).
- Zdravilo lahko povzroči ortostatsko hipotenzijo.
- Športniki se morajo zavedati, da lahko zdravilo povzroči pozitiven rezultat na protidopinških testih.

Pediatrična populacija

Podatki o uporabi zdravila pri otrocih, mlajših od 15 let, niso na voljo. Buprenorfina zato ne smemo uporabljati pri otrocih, mlajših od 15 let.

Previdnostni ukrepi pri uporabi

Zdravilo morajo previdno uporabljati bolniki s/z:

- astmo ali respiratorno insuficienco (pri uporabi buprenorfina so poročali o primerih depresije dihanja),
- ledvičnim popuščanjem (20 % apliciranega odmerka se izloči skozi ledvice, zato je to izločanje lahko podaljšano),
- jetrnim popuščanjem (spremenjena je lahko presnova buprenorfina v jetrih),
- tako kot pri drugih opioidih je potrebna previdnost tudi pri bolnikih, ki jemljejo buprenorfin in utrpijo poškodbo glave, imajo povečan intrakranialni tlak, hipotenzijo, hipertrofijo prostate ali uretralno stenozo.

Pomožne snovi:

Zdravilo vsebuje laktozo (glejte poglavje 6.1). Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Bolniki buprenorfina ne smejo jemati skupaj z alkoholnimi pijačami ali zdravili, ki vsebujejo alkohol, saj alkohol poveča sedativni učinek buprenorfina (glejte poglavje 4.7).

Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi buprenorfina in:

- Sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali podobna zdravila: Sočasna uporaba opioidov s sedativnimi zdravili, kot so benzodiazepini ali podobna zdravila, poveča tveganje za sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt zaradi aditivnega zaviralnega učinka na osrednji živčni sistem. Odmerjanje in trajanje sočasnega zdravljenja morata biti omejena (glejte poglavje 4.4).
- Gabapentinoidov (gabapentin in pregabalin): Sočasna uporaba zdravila BUPRENORFIN ALKALOID-INT in gabapentinoidov (gabapentin in pregabalin) lahko povzroči depresijo dihanja, hipotenzijo, globoko sedacijo, komo ali smrt (glejte poglavje 4.4).
- Drugih zaviralcev osrednjega živčnega sistema: Drugi opioidni derivati (npr. metadon, analgetiki in antitusiki), nekateri antidepresivi, antagonist receptorjev H₁ s sedativnim delovanjem, barbiturati, anksiolitiki, ki niso benzodiazepini, nevroleptiki, klonidin in sorodne snovi. Te kombinacije povečajo depresijo osrednjega živčnega sistema. Zaradi zmanjšane stopnje pozornosti sta lahko vožnja in upravljanje strojev nevarna.
- Zaviralcev monoaminooksidaze (MAOI): Na podlagi izkušenj z morfinom je možno poslabšanje učinkov opioidov.
- Serotoninergičnih zdravil, 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).
- Antiholinergikov ali zdravil z antiholinergičnim delovanjem: Sočasna uporaba buprenorfina z antiholinergiki ali zdravili z antiholinergičnim delovanjem (npr. triciklični antidepresivi,

antihistaminiki, antipsihotiki, mišični relaksanti, antiparkinsoniki) lahko povzroči povečane antiholinergične neželene učinke.

- Do danes niso opazili pomembnih interakcij s kokainom, snovjo, ki jo najpogosteje skupaj z opioidi uporabljajo osebe, ki zlorabljajo več drog.

Poročali so o sumu medsebojnega delovanja med injiciranim buprenorfinom in fenpropionom, pri čemer se je pojavila purpura.

V študiji medsebojnega delovanja med buprenorfinom in ketokonazolom (močnim zaviralcem CYP3A4) sta se povečala C_{max} in AUC buprenorfina (C_{max} za približno 70 % in AUC za 50 %) ter v manjši meri tudi njegovega presnovka norbuprenorfina. Ob začetku zdravljenja s ketokonazolom moramo bolnike, ki jemljejo buprenorfin, skrbno spremljati in razpoloviti odmerek buprenorfina.

Čeprav podatki iz kliničnih preskušanj niso no voljo, lahko uporaba drugih zaviralcev CYP3A4 (npr. gestodena, troleandomicina, zaviralcev proteaze HIV – ritonavirja, indinavirja in sakinavirja) poveča izpostavljenosti buprenorfinu in norbuprenorfinu, zato je ob začetku zdravljenja treba razmisliti o podobnem zmanjšanju odmerka.

Medsebojnega delovanja buprenorfina z induktorji CYP3A4 niso raziskovali, zato je priporočljivo pri sočasni uporabi buprenorfina z induktorji encimov (npr. fenobarbitalom, karbamazepinom, fenitoinom, rifampicinom) bolnike skrbno spremljati. Uporaba tovrstnih zdravil lahko poveča presnovo buprenorfina, odmerek buprenorfina pa je treba ustrezno povečati, če se bolnik pritožuje nad zmanjšanim učinkom buprenorfina ali se ponovno pojavi želja po prepovedanih drogah.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Trenutno ni na voljo dovolj podatkov, da bi ocenili potencialne malformativne ali fetotoksične učinke buprenorfina pri uporabi med nosečnostjo pri ljudeh.

Proti koncu nosečnosti lahko že kratkotrajno jemanje velikih odmerkov buprenorfina povzroči depresijo dihanja pri novorojenčkih. Kronična uporaba buprenorfina v zadnjih treh mesecih nosečnosti lahko pri novorojenčkih povzroči odtegnitveni sindrom. Buprenorfin v času nosečnosti ne smemo uporabljati, razen če klinično stanje ženske zahteva zdravljenje z buprenorfinom in če potencialne koristi za mater odtehtajo možno tveganje za plod.

Dojenje

Pri podganah so dokazali, da buprenorfin lahko zavira laktacijo ali nastajanje mleka. Poleg tega buprenorfin prehaja v materino mleko, zato je dojenje kontraindicirano.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Buprenorfin lahko povzroči dremavost, še posebno če ga bolnik vzame skupaj z alkoholom ali zaviralci osrednjega živčnega sistema. Bolnike je treba zato opozoriti, da ne smejo voziti ali upravljati strojev (glejte poglavje 4.5).

4.8 Neželeni učinki

Pojav neželenih učinkov je odvisen od bolnikovega praga tolerance, ki je pri zasvojenosti z drogami višji kot v splošni populaciji.

Za oceno neželenih učinkov se uporablja naslednja navedba pogostnosti:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $\leq 1/1000$); zelo redki ($\leq 1/10\,000$), neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni imunskega sistema	zelo redki:	anafilaktični šok, angionevrotični edem (Quinckejev edem), bronhospazem
Psihiatrične motnje	pogosti:	tesnoba, nervoznost
	občasni:	halucinacije
Bolezni živčevja	zelo pogosti:	nespečnost
	pogosti:	omotica, dremavost, glavobol
Očesne bolezni	pogosti:	motnja solzenja
Srčne bolezni	pogosti:	nenormalnosti EKG (podaljšanje intervala QT)
Žilne bolezni	pogosti:	sinkopa, ortostatska hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti:	rinoreja
	občasni:	depresija dihanja
Bolezni prebavil	pogosti:	zaprtost, diareja, navzea, bruhanje, bolečina v trebuhu
	neznana pogostnost:	zobni karies
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni:	nekroza jeter, hepatitis
Bolezni kože in podkožja	pogosti:	potenje
Splošne težave	zelo pogosti:	astenija, odtegnitveni sindrom
	pogosti:	bolečina v hrbtu, mrzlica

V primerih napačne intravenske uporabe zdravila so občasno poročali o lokalnih reakcijah, septičnem in potencialno hudem akutnem hepatitisu (glejte poglavje 4.4).

Odvisnost od zdravila

Ponavljajoča se uporaba zdravila BUPRENORFIN ALKALOID-INT 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 opiodi (glejte poglavje 4.4).

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

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi:

V primeru prevelikega odmerjanja je treba izvajati splošne podpirne ukrepe, vključno s skrbnim spremljanjem dihanja in delovanja srca bolnika. Glavni simptom, ki zahteva ukrepanje, je depresija

dihanja, ki lahko povzroči zastoj dihanja in smrt. Če bolnik bruha, je treba preprečiti aspiracijo izbruhane vsebine.

Zdravljenje:

Uvesti je treba simptomatsko zdravljenje depresije dihanja po standardnih ukrepih intenzivne nege. Zagotoviti je treba prehodnost bolnikovih dihalnih poti ter asistirano ali nadzorovano ventilacijo. Bolnika je treba premestiti na oddelek, kjer je na voljo popolna oprema za oživljanje. Priporočljiva je uporaba opioidnega antagonist (tj. naloksona), kljub njegovemu skromnemu učinku, ki ga ima lahko pri odpravljanju respiratornih simptomov buprenorfina, v primerjavi z njegovimi učinki na polne agoniste opioidnih receptorjev.

Pri določitvi trajanja zdravljenja, potrebnega za odpravo učinkov prevelikega odmerjanja, moramo upoštevati dolgo delovanje buprenorfina.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila z delovanjem na živčevje, zdravila za zdravljenje zasvojenosti z opiodi; oznaka ATC: N07BC01

Mehanizem delovanja

Buprenorfin je delni agonist/antagonist opioidnih receptorjev, ki se veže na receptorje μ (μ) in κ (κ) v možganih. Njegovo aktivnost pri vzdrževalnem zdravljenju z opiodi pripisujejo njegovi počasno reverzibilni vezavi na receptorje μ , kar na daljši rok zmanjša potrebo zasvojenih bolnikov po drogi.

Klinična učinkovitost in varnost

V kliničnih farmakoloških študijah pri preiskovancih, odvisnih od opiatov, je buprenorfin pokazal, da pri številnih parametrih učinek doseže samo do določene meje (angl. *ceiling effect*), vključno s pozitivnim razpoloženjem, »dobrimi učinki« in depresijo dihanja.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pri peroralnem jemanju buprenorfina poteka presnova prvega prehoda v jetrih z N-dealkilacijo in glukuronidacijo v tankem črevesu. Peroralna uporaba buprenorfina zato ni primerna.

Največje plazemske koncentracije se dosežejo 90 minut po podjezični aplikaciji, povezava med največjim odmerkom in koncentracijo pa je linearna v območju med 2 mg in 16 mg.

Porazdelitev

Absorpciji buprenorfina sledi faza hitre porazdelitve, biološka razpolovna doba pa je od 2 do 5 ur.

Biotransformacija in izločanje

Buprenorfin se oksidativno presnavlja s 14-N-dealkilacijo v N-dealkil-buprenorfin (imenovan tudi norbuprenorfin) s citokromom P450 CYP3A4 in z glukuronidacijo osnovne molekule in dealkiliranega presnovka. Norbuprenorfin je agonist receptorjev μ (μ) in ima šibko intrinzično aktivnost.

Izločanje buprenorfina je dvo- ali tri-eksponentno, z dolgo končno fazo izločanja, ki traja od 20 do 25 ur, in je deloma posledica reabsorpcije buprenorfina po hidrolizi konjugiranega derivata v črevesju, deloma pa posledica velike lipofilnosti molekule.

Buprenorfin se v glavnem izloča z blatom prek izločanja glukuroniranih presnovkov v žolč (80 %), ostalo pa se izloči z urinom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutno toksičnost buprenorfina so določili pri miših in podganah po peroralni in parenteralni aplikaciji. Pri miših so bile mediane letalnih odmerkov (LD_{50}) 26 mg/kg po intravenski, 94 mg/kg po intraperitonealni in 261 mg/kg po peroralni aplikaciji. Pri podganah so bile vrednosti LD_{50} 35 mg/kg po intravenski, 243 mg/kg po intraperitonealni in 600 mg/kg po peroralni aplikaciji.

Ko so psi pasme beagle kontinuirano prejeli zdravilo en mesec subkutano, opice vrste rhesus en mesec peroralno ter podgane in pavijani 6 mesecev intramuskularno, je bila tkivna in biokemijska toksičnost buprenorfina izrazito majhna.

Iz študij teratogenosti pri podganah in kuncih so zaključili, da buprenorfin ni embriotoksičen ali teratogen ter nima izrazitih učinkov na sposobnost odstavitve. Neželenih učinkov na sposobnost razmnoževanja ali splošne reproduktivne funkcije pri podganah niso opazili, čeprav so imele samice pri največjem intramuskularnem odmerku (5 mg/kg/dan) nekaj težav pri kotitvi in je bila neonatalna umrljivost velika.

Študije pri podganah in kuncih so dokazale fetotoksičnost, vključno z izgubo zarodka po vgnežditvi. Poleg tega so pri peroralni aplikaciji velikih odmerkov samicam v času brejosti in laktacije opazili nekoliko zapoznel razvoj nekaterih nevroloških funkcij (površinskega vzravnalnega refleksa in odziva na preplah) pri podganah v neonatalnem obdobju.

Po 52 tednih peroralnih odmerkov 75 mg/kg/dan se je pri psih pojavila minimalna do zmerna hiperplazija žolčevodov, povezana s peribiliarno fibrozo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
manitol
koruzni škrob
citronska kislina
natrijev citrat
povidon K30
natrijev stearilfumarat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

[0,4 mg]: 1 leto

[2 mg in 8 mg]: 2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

[0,4 mg]: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

[2 mg in 8 mg]: Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranja PVC/aluminijevih pretisnih omotov.

Velikosti pakiranj po 7, 28 in 70 podjezičnih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče
Slovenija
tel.: +386 (0)1 300 42 90
faks: +386 (0)1 300 42 91
e-pošta: info@alkaloid.si

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/09/00318/001-009

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. 12. 2009
Datum zadnjega podaljšanja: 20. 7. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

8. 11. 2024