

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Buprenorfin Alkaloid 0,4 mg sublingvalne tablete  
Buprenorfin Alkaloid 2 mg sublingvalne tablete  
Buprenorfin Alkaloid 8 mg sublingvalne tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

*Buprenorfin Alkaloid 0,4 mg sublingvalne tablete:*

Jedna tableta sadrži 0,4 mg buprenorfina (u obliku buprenorfinklorida).  
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 19,71 mg laktoze hidrat.

*Buprenorfin Alkaloid 2 mg sublingvalne tablete:*

Jedna tableta sadrži 2 mg buprenorfina (u obliku buprenorfinklorida).  
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 33,08 mg laktoze hidrat.

*Buprenorfin Alkaloid 8 mg sublingvalne tablete:*

Jedna tableta sadrži 8 mg buprenorfina (u obliku buprenorfinklorida).  
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 30,90 mg laktoze hidrat.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sublingvalna tableta.

*Buprenorfin Alkaloid 0,4 mg sublingvalne tablete*

Bijele, okrugle, bikonveksne, neobložene tablete sa strelicom “→” otisnutom na jednoj strani.

*Buprenorfin Alkaloid 2 mg sublingvalne tablete*

Bijele, okrugle, bikonveksne, neobložene tablete s oznakom “2” otisnutom na jednoj strani i strelicom “→” otisnutom na drugoj strani.

*Buprenorfin Alkaloid 8 mg sublingvalne tablete*

Bijele, okrugle, bikonveksne, neobložene tablete s oznakom “8” otisnutom na jednoj strani i strelicom “→” otisnutom na drugoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Nadomjesno liječenje ovisnosti o opioidima u okviru zajedničkog medicinskog, socijalnog i psihološkog liječenja.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Lijek je indiciran za primjenu u odraslih i adolescenata starijih od 16 godina koji su pristali na liječenje ovisnosti.

### *Mjere opreza koje treba poduzeti prije početka uzimanja ovog lijeka*

Kod uvođenja liječenja, liječnik mora voditi računa o parcijalnom agonističkom djelovanju buprenorfina na opioidne receptore, koje može precipitirati sindrom ustezanja u bolesnika ovisnih o opioidima. Mora se utvrditi o kojoj se vrsti ovisnosti o opioidima radi (tj. dugodjelujućim ili kratkodjelujućim opioidima), vrijeme proteklo od zadnje uporabe opioida i stupanj ovisnosti o opioidima. Kako bi se izbjeglo precipitiranje ustezanja, buprenorfin je potrebno uvesti kada objektivni i jasni znakovi sindroma ustezanja postanu očiti (npr. rezultat veći od 12 na Kliničkoj skali ustezanja od opioida (COWS)).

- **za bolesnike ovisne o heroinu ili kratkodjelujućim opioidima:** prvu dozu buprenorfina potrebno je uzeti kada se pojave objektivni znakovi ustezanja, ali ne nakon manje od 6 sati nakon zadnje uporabe opioida.
- **za bolesnike koji primaju metadon:** prije početka liječenja buprenorfinom, dozu metadona potrebno je smanjiti na najviše 30 mg/dan. Buprenorfin može precipitirati simptome ustezanja u bolesnika ovisnih o metadonu. Prva doza buprenorfina se mora uvesti samo kada se pojave objektivni znakovi ustezanja, ali ne nakon manje od 24h nakon posljednje uporabe metadona zbog dugog poluvijeka metadona.

Prije početka liječenja preporučuje se napraviti i dokumentirati osnovne pretrage funkcije jetre te utvrditi postoji li infekcija virusom hepatitisa.

### **Uvođenje liječenja**

Preporučena početna doza je od 0,8 mg do 4 mg, primijenjena kao jednokratna dnevna doza.

### **Prilagođavanje doze i doza održavanja**

Dozu buprenorfina potrebno je postupno povećavati prema kliničkom učinku u pojedinog bolesnika i ne smije premašiti jednokratnu dnevnu dozu od 32 mg. Doza se prilagođava sukladno ponovljenoj procjeni kliničkog stanja i psihološkom statusu bolesnika.

### **Smanjivanje doze i prekid liječenja**

Nakon postizanja odgovarajućeg razdoblja stabilizacije, doza buprenorfina se može postupno smanjiti na nižu dozu održavanja. U nekim slučajevima moguće je prekinuti liječenje buprenorfinom. Dostupnost sublingvalnih tableta u jačinama od 0,4 mg, 2 mg i 8 mg, omogućava postupno smanjivanje doze. Bolesnike je potrebno pažljivo nadzirati nakon prekida liječenja zbog moguće pojave relapsa.

### Posebne skupine bolesnika

#### *Stariji bolesnici*

Sigurnost i djelotvornost buprenorfina u bolesnika starijih od 65 godina nisu ustanovljene.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Bolesnici koji su pozitivni na virusni hepatitis, koji istodobno uzimaju druge lijekove i/ili imaju postojeću disfunkciju jetre pod povećanim su rizikom od oštećenja jetre. Bolesnike je potrebno nadzirati kako bi se utvrdili znakovi i simptomi toksičnosti ili predoziranja uzrokovani povećanim razinama buprenorfina (vidjeti dio 4.4.). Buprenorfin se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika sa zatajenjem jetre (vidjeti dio 5.2.). Buprenorfin je kontraindiciran u bolesnika s teškim zatajivanjem jetre (vidjeti dio 4.3.).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Prilagodba doze buprenorfina obično nije potrebno u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Potreban je oprez pri doziranju u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, koje može zahtijevati prilagodbu doze (klirens kreatinina < 30 ml/min).

### Pedijatrijska populacija

Buprenorfin Alkaloid je kontraindiciran u djece mlađe od 16 godina (vidjeti dio 4.3.).

### Način primjene

Buprenorfin Alkaloid je namijenjen za sublingvalnu primjenu. Liječnik mora upozoriti bolesnike da je stavljanje tablete pod jezik jedini djelotvoran i siguran način primjene ovog lijeka. Tabletu je potrebno držati pod jezikom dok se ne otopi, za što je obično potrebno 5-10 minuta.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Djeca mlađa od 16 godina.
- Teška respiratorna insuficijencija.
- Teška insuficijencija jetre.
- Akutni alkoholizam ili *delirium tremens*.
- Dojenje.

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Buprenorfin Alkaloid sublingvalne tablete preporučuju se samo za liječenje ovisnosti o opioidima. Također se preporučuje da lijek propisuje liječnik koji osigurava sveobuhvatno zbrinjavanje bolesnika ovisnih o opioidima.

### Pogrešna uporaba, zlouporaba i nedozvoljena distribucija

Buprenorfin se može pogrešno rabiti ili zlouporabiti na sličan način kao i drugi opioidi, zakonit ili zabranjen. Neki rizici pogrešne uporabe i zlouporabe lijeka uključuju predoziranje, širenje krvlju prenosivih virusnih ili lokaliziranih infekcija, depresiju disanja i oštećenje funkcije jetre. Zlouporaba buprenorfina od strane nekog drugog, a ne bolesnika kojemu je lijek namijenjen, predstavlja dodatni rizik od pojave novih ovisnika koji koriste buprenorfin kao primarno sredstvo ovisnosti, a do takve zlouporabe može doći i ako bolesnik izravno distribuira lijek za zabranjenu primjenu ili ako se lijek ne zaštiti od krađe.

Suboptimalno liječenje buprenorfinom može potaknuti pogrešnu uporabu lijeka od strane bolesnika, dovodeći do predoziranja ili prekida liječenja. Bolesnik koji je subdoziran buprenorfinom može reagirati na nekontrolirane simptome ustezanja tako da se sam liječi opioidima, alkoholom ili drugim sedativnim hipnoticima poput benzodiazepina.

Da bi se smanjio rizik od pogrešne uporabe, zlouporabe lijeka i nedozvoljene distribucije, liječnici moraju poduzeti odgovarajuće mjere opreza pri propisivanju i izdavanju buprenorfina, kao što je izbjegavanje propisivanja višestrukih izdavanja u ranoj fazi liječenja i provođenje pregleda radi praćenja bolesnika s kliničkih nadzorom koje je prikladno bolesnikovoj razini stabilizacije.

### Rizik od istodobne primjene sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi

Istodobna primjena Buprenorfina Alkaloid i sedativnih lijekova, kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi, može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog tih rizika, istodobno propisivanje s tim sedativnim lijekovima treba ograničiti na bolesnike za koje druge mogućnosti liječenja nisu moguće. Ako se donese odluka o istodobnom propisivanju Buprenorfina Alkaloid i sedativnih lijekova, potrebno je primijeniti najnižu učinkovitu dozu, a trajanje liječenja treba biti što kraće.

Bolesnike treba pomno pratiti zbog mogućih znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom se pogledu izričito preporučuje informirati bolesnike i njihove njegovatelje kako bi bili upoznati s tim simptomima (vidjeti dio 4.5.).

### Respiratorna depresija

Smrtni slučajevi zbog respiratorne depresije također su prijavljeni kada se buprenorfin nije rabio u skladu s odobrenim indikacijama i načinom primjene te vezano uz istodobnu primjenu buprenorfina i drugih depresora, kao što su alkohol, drugi opioidi te benzodiazepini ili srodni lijekovi (vidjeti dio

4.5.). Ako se buprenorfin primjenjuje u osoba koje nisu ovisne o opioidima te nisu razvile toleranciju na njihovo djelovanje, može se javiti potencijalno smrtonosna respiratorna depresija.

Buprenorfin se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s respiratornom insuficijencijom (koji npr. boluju od kronične opstruktivne plućne bolesti, astme, plućnog srca, smanjenog kapaciteta pluća, hipoksije, hiperkapnije, postojeće depresije disanja ili kifoskolioze).

Buprenorfin u djece i osoba koje nisu ovisne o opioidima može u slučaju nehotimičnog ili hotimičnog uzimanja uzrokovati tešku, potencijalno po život opasnu depresiju disanja. Djeca i osobe koje nisu ovisne o opioidima moraju se zaštititi od izloženosti ovim lijekom.

#### Poremećaji disanja povezani sa spavanjem

Opioidi mogu uzrokovati poremećaje disanja povezane sa spavanjem, uključujući centralnu apneju tijekom spavanja (engl. *Central Sleep Apnoea*, CSA) i hipoksemiju povezanu sa spavanjem. Primjena opioida povećava rizik od CSA, koji je ovisan o dozi. U bolesnika u kojih se javi CSA, potrebno je razmotriti smanjenje ukupnog doziranja opioida.

#### Depresija središnjeg živčanog sustava

Buprenorfin može uzrokovati omamljenost, osobito ako se primjenjuje zajedno s alkoholom ili depresorima središnjeg živčanog sustava (kao što su benzodiazepini, anksiolitici, sedativi ili hipnotici) (vidjeti dio 4.5. i 4.7.).

#### Ovisnost

Buprenorfin je parcijalni agonist  $\mu$ -opioidnih receptora i kronična primjena dovodi do ovisnosti opioidnog tipa. Ispitivanja na životinjama, kao i kliničko iskustvo, pokazala su da buprenorfin može izazvati ovisnost, ali u manjoj mjeri od potpunog agonista.

Ne preporučuje se nagli prekid terapije, jer to može uzrokovati sindrom ustezanja od lijeka koji može imati odgođeni nastup.

#### Serotoninski sindrom

Istodobna primjena lijeka Buprenorfina Alkaloid i drugih serotonergičkih lijekova kao što su inhibitori MAO, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) ili triciklički antidepressivi mogu dovesti do serotoninskog sindroma koji je stanje opasno po život (vidjeti dio 4.5.).

Ako je klinički opravdano istodobno liječenje drugim serotonergičkim lijekovima, savjetuje se pažljivo nadziranje bolesnika, posebno tijekom početka liječenja i povećanja doze.

Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promjene mentalnog statusa, autonomnu nestabilnost, neuromuskulatorne poremećaje i/ili simptome poremećaja probavnog sustava.

Ako se sumnja na serotoninski sindrom, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije ovisno o težini simptoma.

#### Hepatitis i oštećenje jetre

Prijavljeni su slučajevi akutnog oštećenja jetre u bolesnika ovisnih o opioidima u kliničkim ispitivanjima, kao i u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. Raspon abnormalnosti bio je od prolaznog asimptomatskog povišenja jetrenih transaminaza do slučajeva citolitičkog hepatitisa, zatajenja jetre, nekroze jetre, hepatorenalnog sindroma, hepatičke encefalopatije i smrti. U mnogim slučajevima prisutnost prethodno postojećih abnormalnosti jetrenih enzima, genetskih bolesti, infekcija virusom hepatitisa B i hepatitisa C, zlouporabe alkohola, anoreksije, istodobnog uzimanja drugih potencijalno hepatotoksičnih lijekova ili primjena lijeka injekcijom, može biti uzrokom ili potaknuti pojavu spomenutih oštećenja jetre.

Podležeći čimbenici moraju se uzeti u obzir prije propisivanja buprenorfina te tijekom liječenja. Kada se posumnja na oštećenje jetre, potrebna je daljnja biološka i etiološka procjena. Ovisno o dobivenim nalazima, može se prekinuti liječenje buprenorfinom, ali oprezno, kako bi se spriječili simptomi

ustezanja i povratak ovisnosti o drogama. Ako se nastavi s liječenjem, potreban je pažljiv nadzor jetrenih funkcija.

U svih bolesnika potrebno je redoviti provoditi testove jetrene funkcije.

#### Precipitacija sindroma ustezanja od opioida

Pri započinjanju liječenja buprenorfinom, liječnik mora biti svjestan parcijalnog agonističkog profila buprenorfina. Sublingvalno primijenjen buprenorfin može precipitirati simptome ustezanja u ovisnika o opioidima ako se primjenjuje prije nego se povuku učinci nedavno primijenjenih agonista. Kako bi se izbjeglo precipitirano ustezanje, liječenje je potrebno uvesti kada objektivni znakovi i simptomi umjerenog ustezanja postanu očiti (vidjeti dio 4.2.).

#### Oštećenje funkcije jetre

Učinci oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku buprenorfina procijenjeni su u ispitivanju nakon stavljanja lijeka u promet. Buprenorfin se opsežno metabolizira u jetri, pronađeno je da su razine u plazmi više u bolesnika koji uzimaju buprenorfin s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre. Bolesnici se moraju nadzirati kako bi se uočili znakovi i simptomi precipitiranog ustezanja od opioida, toksičnosti ili predoziranja uzrokovani povišenim razinama buprenorfina. Buprenorfin sublingvalne tablete potrebno je koristiti s oprezom u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3. i 5.2.). U bolesnika s teškim zatajivanjem jetre, primjena buprenorfina je kontraindicirana.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Izlučivanje putem bubrega ima mali udio (približno 30%) u ukupnom klirensu buprenorfina, stoga obično nije potrebna prilagodba doze temeljem bubrežne funkcije. Metaboliti buprenorfina nakupljaju se u bolesnika sa zatajivanjem bubrega. Preporučeno je oprez pri doziranju u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 5.2.).

#### Primjena u adolescenata

S obzirom na nedostatak podataka u adolescenata (u dobi od 16 do 18), bolesnici ove dobne skupine moraju se pažljivije pratiti tijekom liječenja.

#### Opća upozorenja vezana uz primjenu opioida

Opioidi mogu uzrokovati ortostatsku hipotenziju u ambulantnih bolesnika.

Opioidi mogu povisiti tlak cerebrospinalne tekućine, što može uzrokovati napadaje, stoga je opioide potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s ozljedama glave, intrakranijalnim lezijama i drugim okolnostima u kojima bi intrakranijalni tlak mogao biti povećan ili u bolesnika s napadajima u anamnezi.

Potreban je oprez pri primjeni opioida u bolesnika koji boluju od hipotenzije, hipertrofije prostate ili stenoze uretre.

Mioza potaknuta opioidima, promjene u razini svijesti ili promjene u percepciji boli kao simptoma bolesti mogu utjecati na procjenu bolesnika te otežati dijagnozu ili klinički tijek prateće bolesti.

Potreban je oprez pri primjeni opioida u bolesnika s miksedomom, hipotireozom ili insuficijencijom kore nadbubrežne žlijezde (npr. Addisonova bolest).

Opioidi povećavaju intra-koledohalni tlak i stoga je potreban oprez u bolesnika s disfunkcijom bilijarnog trakta.

Potreban je oprez kod primjene opioida u starijih bolesnika i bolesnika slabijeg fizičkog stanja.

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

#### 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Buprenorfin se ne smije uzimati istodobno s:

- *alkoholnim pićima ili lijekovima koji sadrže alkohol* jer mogu povećati sedativni učinak buprenorfina (vidjeti dio 4.7.).

Buprenorfin je potrebno primjenjivati oprezno kada se primjenjuje sa:

- *sedativnim lijekovima kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi*: istodobna primjena opioida i sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog učinka na depresiju središnjeg živčanog sustava. Potrebno je ograničiti doze i trajanje istodobne primjene (vidjeti dio 4.4.);
- *ostalim depresorima središnjeg živčanog sustava, ostalim derivatima opioida (npr. metadon, analgetici i antitusici), određenim antidepressivima, sedativnim antagonistima  $H_1$  receptora, barbituratima, anksioliticima koji nisu benzodiazepini, neurolepticima, klonidinom i klonidinu sličnim tvarima*: ove kombinacije povećavaju depresiju središnjeg živčanog sustava. Smanjena razina budnosti može biti opasna pri upravljanju vozilima i strojevima;
- *opioidnim analgeticima*: može biti teško postići prikladnu analgeziju kad se primjenjuje potpuni opioidni agonist u bolesnika koji primaju buprenorfin. Također postoji mogućnost predoziranja uz potpuni agonist, osobito u pokušaju prevladavanja parcijalnih agonističkih učinaka buprenorfina ili kada su razine buprenorfina u plazmi u opadanju;
- *naltreksonom*: to je antagonist opioida koji može blokirati farmakološko djelovanje buprenorfina. U bolesnika ovisnih o opioidima koji se trenutno liječe buprenorfinom, naltrekson može precipitirati iznenadni nastup produljenih i intenzivnih simptoma ustezanja od opioida. U bolesnika koji se trenutno liječe naltreksonom, željeni učinci liječenja buprenorfinom mogu biti blokirani naltreksonom;
- *CYP 3A4 inhibitorima*: ispitivanje interakcija buprenorfina s ketokonazolom (potentni inhibitor CYP3A4) pokazalo je da dolazi do povećanja  $C_{max}$  (za 70%) i AUC-a (površine ispod krivulje) (za 50%) buprenorfina i, u manjoj mjeri, metabolita norbuprenorfina. Bolesnike koji primaju buprenorfin potrebno je pažljivo nadzirati, jer u njih može biti potrebno sniziti dozu buprenorfina ako se kombinira s potentnim inhibitorima CYP3A4 (npr. inhibitorima proteaze poput ritonavira, nelfinavira ili indinavira; ili azolnim antifungicima, kao što su ketokonazol, itrakonazol; ili makrolidnim antibioticima);
- *CYP 3A4 induktorima*: istodobna primjena CYP3A4 induktora s buprenorfinom može smanjiti koncentracije buprenorfina u plazmi te potencijalno rezultirati suboptimalnim liječenjem ovisnosti o opioidima buprenorfinom. Kod istodobne primjene induktora (npr. fenobarbital, karbamazepin, fenitoin, rifampicin) preporučuje se pažljivo nadziranje bolesnika koji primaju buprenorfin. U skladu s tim, može se prilagoditi ili doza buprenorfina ili CYP3A4 induktora;
- *inhibitorima monoamino oksidaze (MAOI)*: moguće pojačavanje učinaka opioida, na temelju iskustva s morfinom.
- *serotonergičkim lijekovima kao što su inhibitori MAO, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) ili triciklički antidepressivi zbog povećanja rizika od serotoninskog sindroma, koji je stanje potencijalno opasno po život* (vidjeti dio 4.4).

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni buprenorfina u trudnica. Buprenorfin se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako moguća korist premašuje moguće rizika za plod.

Pred kraj trudnoće, buprenorfin može izazvati respiratornu depresiju u novorođenčeta, čak i nakon kratkog razdoblja primjene. Dugotrajna primjena buprenorfina u zadnjem tromjesečju trudnoće može izazvati sindrom ustezanja u novorođenčeta (npr. hipertonija, neonatalni tremor, neonatalna agitacija, mioklonus ili konvulzije). Sindrom se obično pojavljuje nekoliko sati do nekoliko dana nakon rođenja.

Zbog dugog poluvremena eliminacije buprenorfina, na kraju trudnoće potrebno je razmotriti pomno praćenje novorođenčeta u razdoblju od nekoliko dana, zbog sprječavanja rizika od depresije disanja ili sindroma ustezanja u novorođenčeta.

#### Dojenje

Buprenorfin i njegovi metaboliti se izlučuju u majčino mlijeko u ljudi. U štakora je pronađeno da buprenorfin inhibira laktaciju. Stoga se dojenje mora prekinuti tijekom liječenja buprenorfinom (vidjeti dio 4.3.).

### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Buprenorfin ima umjeren utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima kad se primjenjuje u bolesnika ovisnih o opioidima. Buprenorfin može uzrokovati omamljenost, omaglicu ili smanjenu sposobnost razmišljanja, osobito tijekom uvođenja liječenja i prilagodbe doze. Ako se primjenjuje zajedno s alkoholom ili depresorima središnjeg živčanog sustava, vjerojatno je da će učinak biti jače izražen (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

Bolesnike je potrebno upozoriti o rukovanju opasnim strojevima u slučaju da buprenorfin utječe na njihovu sposobnost provođenja takvih aktivnosti.

Ovaj lijek može smanjiti kognitivne funkcije i može utjecati na bolesnikovu sposobnost sigurne vožnje. Kod propisivanja ovog lijeka, potrebno je reći bolesnicima:

- Ovaj lijek može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima.
- Nemojte voziti dok ne utvrdite kako lijek djeluje na Vas.

### **4.8. Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave su one povezane sa simptomima ustezanja (npr. nesanica, glavobolja, mučnina, znojenje) i bol.

#### Tablični prikaz nuspojava

Tablica 1. sažima:

- nuspojave prijavljene tijekom pivotalnih kliničkih ispitivanja. Učestalost pojavljivanja nuspojava navedenih u nastavku definirana je na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ).
- najčešće prijavljene nuspojave u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. Uključeni su događaji koji se pojavljuju u najmanje 1% prijava od strane zdravstvenih radnika te oni koje se smatraju očekivanim. Učestalost događaja koji nisu prijavljeni u pivotalnim ispitivanjima ne može se procijeniti i navedena je kao nepoznata.

<b>Tablica 1.: Nuspojave opažene u pivotalnim kliničkim ispitivanjima i/ili nakon stavljanja lijeka u promet navedene prema organskim sustavima</b>			
<b>Organski sustav</b>	<b>Vrlo često (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Često (<math>\geq 1/100</math> i <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Nepoznata učestalost</b>
<b>Infekcije i infestacije</b>		Bronhitis Infekcija Influenca	

		Faringitis Rinitis	
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>		Limfadenopatija	
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>		Smanjen apetit	
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	Insomnija	Agitacija Anksioznost Depresija Neprijateljsko ponašanje Nervoza Paranoja Poremećaj mišljenja	Ovisnost o lijeku
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Glavobolja	Omaglica Hipertonija Migrena Parestezija Somnolencija Sinkopa Tremor	
<i>Poremećaji oka</i>		Poremećaj suzenja očiju Midrijaza	
<i>Srčani poremećaji</i>		Palpitacije	
<i>Krvožilni poremećaji</i>		Vazodilatacija	
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</i>		Kašalj Dispneja Zijevanje	
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Mučnina	Bol u abdomenu Konstipacija Dijareja Suha usta Dispepsija Gastrointestinalni poremećaj Flatulencija Poremećaj zubi Povraćanje	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Hiperhidroza	Osip	
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>		Artralgija Bol u leđima Bol u kostima Spazmi mišića Mialgija Bol u vratu	
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>		Dismenoreja	



<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	Sindrom ustezanja Bol	Astenija Bolovi u prsištu Zimica Malaksalost Periferni edem Pireksija	Sindrom ustezanja u novorođenčadi
--	--------------------------	--	-----------------------------------

#### Opis odabranih nuspojava:

U nastavku slijedi sažetak ostalih štetnih događaja prijavljenih nakon stavljanja lijeka u promet koji se smatraju ozbiljnima ili ih je važno spomenuti:

- U slučajevima intravenske zlouporabe, prijavljene su lokalne reakcije, ponekad septični (apsces, celulitis) te potencijalno ozbiljni akutni hepatitis i druge infekcije kao što su pneumonija, endokarditis (vidjeti dio 4.4.).
- U bolesnika s izraženom ovisnosti o opioidima, početna primjena buprenorfina može proizvesti učinak ustezanja sličan onom povezanim s primjenom naloksona.
- Uobičajeni znakovi i simptomi preosjetljivosti uključuju osip, urtikariju i pruritus. Prijavljeni su slučajevi bronhospazma, angioedema i anafilaktičkog šoka (vidjeti dio 4.3.).
- Nastupilo je povišenje transaminaza, akutni hepatitis, citolitički hepatitis, žutica, hepatorenalni sindrom, hepatička encefalopatija, hepatička nekroza (vidjeti dio 4.4.).
- Sindrom ustezanja u novorođenčadi prijavljen je u novorođenčadi čije su majke primale buprenorfin tijekom trudnoće. Sindrom može biti blaži od onog koji je opažen s potpunim agonistima  $\mu$ -opioidnih receptora i može imati odgođen nastup. Priroda ovog sindroma može varirati obzirom na ovisnost u majke.
- Prijavljene su halucinacije, ortostatska hipotenzija, retencija urina i vrtoglavica.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9. Predoziranje**

### Simptomi

Respiratorna depresija, kao rezultat depresije središnjeg živčanog sustava, primarni je simptom koji zahtijeva intervenciju u slučaju predoziranja jer može dovesti do respiratornog aresta i smrti. Preliminarni simptomi predoziranja mogu također uključivati somnolenciju, ambliopiju, miozu, hipotenziju, mučninu, povraćanje i/ili poremećaje govora.

### Liječenje

Potrebno je uvesti opće suportivne mjere, uključujući pažljivo praćenje respiratornog i srčanog statusa bolesnika. Potrebno je uvesti simptomatsko liječenje respiratorne depresije nakon standardnih mjera intenzivne skrbi. Mora se osigurati prohodnost dišnih putova i potpomognuta ili kontrolirana ventilacija. Bolesnika je potrebno smjestiti u okruženje u kojem je dostupna sva potrebna oprema za oživljavanje. Primjena opioidnog antagonista (tj. naloksona) je preporučena, unatoč umjerenom učinku kojeg može imati u povlačenju respiratornih simptoma buprenorfina u usporedbi s učincima na potpune agoniste opioida.

Dugo trajanje djelovanja buprenorfina potrebno je uzeti u obzir pri određivanju trajanja liječenja potrebnog za povlačenje učinaka predoziranja. Nalokson se može izlučiti brže od buprenorfina, što može dovesti do povratka prethodno kontroliranih simptoma predoziranja buprenorfinom.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi koji djeluju na SŽS, uključujući parasimpatomimetike; lijekovi za liječenje ovisnosti o opioidima.  
ATK oznaka: N07BC01

#### Mehanizam djelovanja

Buprenorfin je parcijalni opioidni agonist/antagonist koji se veže za  $\mu$  (mi) i  $\kappa$  (kapa) opioidne receptore u mozgu. Njegova djelotvornost u opioidnoj terapiji održavanja pripisuje se sporom reverzibilnom vezanju za  $\mu$  receptore što, tijekom duljeg razdoblja, može u ovisnog bolesnika umanjiti potrebu za drogama.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Tijekom kliničkih farmakoloških ispitivanja u pojedinaca ovisnih o opijatima, buprenorfin je pokazao vršni učinak na određen broj parametara uključujući pozitivno raspoloženje bolesnika, osjećaj „dobrog učinka“ i respiratornu depresiju.

### **5.2. Farmakokinetička svojstva**

#### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene buprenorfin podliježe metabolizmu prvog prolaska kroz jetru N-dealkilacijom i konjugacijom s glukuronskom kiselinom u tankom crijevu. Stoga je primjena ovog lijeka peroralnim putem neprikladna.

Vršne koncentracije u plazmi postižu se 90 minuta nakon sublingvalne primjene i odnos između maksimalne doze i koncentracije u plazmi je linearan, u rasponu doza od 2 mg do 16 mg.

#### Distribucija

Apsorpciji buprenorfina slijedi faza brze distribucije uz poluvijek od 2 do 5 sati.

#### Biotransformacija

Buprenorfin se oksidativno metabolizira 14-N-dealkilacijom u N-desalkil-buprenorfin (poznat i kao norbuprenorfin) putem citokroma P450 CYP3A4 i konjugacijom s glukuronskom kiselinom ishodne molekule i dealkiliranog metabolita.

Norbuprenorfin je  $\mu$  (mi) agonist sa slabom intrinzičkom aktivnošću.

#### Eliminacija

Eliminacija buprenorfina je dvo- ili tro-eksponencijalna, s dugom terminalnom fazom eliminacije od 20 do 25 sati, dijelom produljene zbog ponovne apsorpcije buprenorfina nakon intestinalne hidrolize konjugiranog derivata, a dijelom zbog velike lipofilnosti buprenorfina. Buprenorfin se većinom eliminira fecesom bilijarnom ekskrecijom glukurokonjugiranih metabolita (70%), dok se ostatak eliminira urinom.

#### Oštećenje funkcije jetre

Učinak oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku buprenorfina i naloksona procijenjen je u ispitivanju nakon stavljanja lijeka u promet.

Tablica 2. Sažima rezultate iz kliničkog ispitivanja u kojem se određivala izloženost buprenorfinu i naloksonu nakon primjene buprenorfina / naloksona 2 mg / 0,5 mg sublingvalne tablete u zdravih ispitanika te u ispitanika s različitim stupnjem oštećenja funkcije jetre.

<b>Tablica 2. Učinak oštećenja funkcije jetre na farmakokinetičke parametre buprenorfina nakon primjene buprenorfina / naloksona</b>			
<b>FK parametar</b>	<b>Blago oštećenje funkcije jetre (Child-</b>	<b>Umjereno oštećenje funkcije jetre (Child-</b>	<b>Teško oštećenje funkcije jetre (Child-</b>

	<b>Pugh Klasa A) (n=9)</b>	<b>Pugh Klasa B) (n=8)</b>	<b>Pugh Klasa C) (n=8)</b>
<b>Buprenorfin</b>			
$C_{max}$	1,2 – struko povećanje	1,1 – struko povećanje	1,7 – struko povećanje
$AUC_{last}$	slično kontrolnoj skupini	1,6 – struko povećanje	2,8 – struko povećanje

Sveukupno, izloženost buprenorfinu u plazmi povećana je približno 3 – struko u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

### 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost buprenorfina utvrđena je u miševa i štakora nakon oralne i parenteralne primjene. Medijani letalnih doza ( $LD_{50}$ ) u miševa bili su 26, 94 i 261 mg/kg za intravensku, intraperitonejsku odnosno oralnu primjenu.  $LD_{50}$  vrijednosti za štakore bile su 35, 243 i 600 mg/kg za intravensku, intraperitonejsku odnosno oralnu primjenu.

Kada je biglovima kontinuirano kroz mjesec dana primjenjivan subkutano, rezus majmunima oralno kroz mjesec dana i štakorima i babunima intramuskularno kroz 6 mjeseci, buprenorfin je pokazao značajno nisku tkivnu i biokemijsku toksičnost.

Iz ispitivanja teratogenosti provedenih na štakorima i kunićima zaključeno je da buprenorfin nije embriotoksičan ni teratogen te da nema znatan učinak na odvikavanje od dojenja. Nije bilo neželjenih učinaka na plodnost i općenito reproduktivnu funkciju u štakora, iako je pri najvišim primijenjenim intramuskularnim dozama (5mg/kg/dan) u majki došlo do određenih poteškoća pri okotu i smrtnost mladunčadi je bila visoka.

Nakon oralne primjene buprenorfina u dozi od 75 mg/kg/dan u pasa, u trajanju od 52 tjedna, pojavila se blaga do umjerena hiperplazija žučovoda uz peribilijarnu fibrozu.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat  
manitol  
kukuruzni škrob  
citratna kiselina, bezvodna  
natrijev citrat  
povidon K30  
natrijev stearilfumarat

### 6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3. Rok valjanosti

*Buprenorfin Alkaloid 0,4 mg sublingvalne tablete*  
1 godina.

*Buprenorfin Alkaloid 2 mg sublingvalne tablete*  
*Buprenorfin Alkaloid 8 mg sublingvalne tablete*  
2 godine.

### 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

*Buprenorfin Alkaloid 0,4 mg sublingvalne tablete*  
Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

*Buprenorfin Alkaloid 2 mg sublingvalne tablete*

*Buprenorfin Alkaloid 8 mg sublingvalne tablete*

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

#### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

7 (1x7) tableta u PVC/Al blisteru, u kutiji.

28 (4x7) tableta u PVC/Al blisteru, u kutiji.

#### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Alkaloid d.o.o.

Slavonska avenija 6 A

10 000 Zagreb

Tel: +385 1 63 11 920

Fax: +385 1 63 11 922

e-mail: alkaloid@alkaloid.hr

### **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Buprenorfin Alkaloid 0,4 mg sublingvalne tablete: HR-H-997185485

Buprenorfin Alkaloid 2 mg sublingvalne tablete: HR-H-005987004

Buprenorfin Alkaloid 8 mg sublingvalne tablete: HR-H-790349338

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 09. studenog 2010.

Datum posljednje obnove odobrenja: 02. prosinca 2015.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

13. srpnja 2021.