

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.

Liječenje je namijenjeno odraslim osobama i adolescentima u dobi od 15 godina i starijima koji su pristali na liječenje ovisnosti.

4.2. Doziranje i način primjene

Liječenje se mora odvijati pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju bolesnika ovisnih o opioidima.

Preporučuje se liječenje buprenorfinom propisati kao dio sveobuhvatnog liječenja ovisnosti o opioidima. Rezultat liječenja ovisi o propisanoj dozi, kao i o pridruženim medicinskim, psihološkim, socijalnim i edukacijskim mjerama poduzetim u praćenju bolesnika.

Mjere opreza koje treba poduzeti prije početka uzimanja ovog lijeka

Prije početka liječenja 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 (potvrđeni su, primjerice, rezultatima na validiranoj kliničkoj ljestvici ustezanja od opioida (engl. *Clinical Opioid Withdrawal Scale*, COWS) koji pokazuju blago do umjereno ustezanje).

- **za bolesnike ovisne o heroinu ili kratkodjelujućim opioidima:** prvu dozu buprenorfina potrebno je uzeti kada se pojave objektivni znakovi ustezanja, ali ne prije nego što je proteklo najmanje 6 sati od zadnje uporabe opioida.
- **za bolesnike koji primaju metadon:** prije početka liječenja buprenorfinom, dozu metadona potrebno je smanjiti na najviše 30 mg/dan. Pri uvođenju buprenorfina u liječenje potrebno je na umu imati dug poluvijek eliminacije metadona. Prva doza buprenorfina se mora uvesti tek kada se pojave objektivni znakovi ustezanja, ali ne prije nego što su protekla najmanje 24h od posljednje uporabe metadona zbog dugog poluvijeka metadona. Buprenorfin može precipitirati simptome ustezanja u bolesnika ovisnih o metadonu.

Doziranje

Uvođenje liječenja

Preporučena početna doza u odraslih i adolescenata starijih od 15 godina iznosi 2 - 4 mg. Kako bi se smanjili pretjerani simptomi ustezanja i naknadna uporaba opioida te kako bi bolesnik nastavio liječenje, ova se doza može ponoviti do 12 mg prvog dana. U nekim slučajevima, ovisno o odgovoru bolesnika, doza se prvog dana može povećati, ali ne smije prijeći 24 mg buprenorfina.

Tijekom uvođenja liječenja, preporučuje se svakodnevni nadzor uzimanja lijeka kako bi se osiguralo da je tableta ispravno postavljena pod jezik i promatrao odgovor bolesnika na liječenje, kao smjernica za učinkovito titriranje doze sukladno kliničkom učinku.

Prilagođavanje doze i doza održavanja

Nakon uvođenja liječenja prvog dana, bolesnika je potrebno brzo stabilizirati na odgovarajućoj dozi održavanja koja se određuje individualno. Titracija buprenorfina omogućuje postizanje doze koja stabilizira bolesnika i zadržava ga u liječenju, vođena ponovljenim procjenama kliničkog i psihološkog stanja bolesnika, uključujući uporabu i žudnju za opioidima, druge povezane poremećaje ovisnosti, simptome anksioznosti i depresije zbog konzumacije ili psihijatrijskih komorbiditeta.

Obično je dovoljna dnevna doza održavanja od 8 - 24 mg. U nekim slučajevima, ovisno o individualnom kliničkom odgovoru pacijenta, doza se može povećati, ali ne smije prelaziti 32 mg buprenorfina dnevno.

Tijekom terapije održavanja važno je periodično ponovno procijeniti dozu (povećati je ili smanjiti) na temelju kliničkog i psihološkog stanja bolesnika, kao što je gore opisano.

Buprenorfin je dio integriranog plana liječenja koji se dogovara s bolesnikom (zajednička odluka), uključujući, ako je potrebno, vršnjake, obitelj i rodbinu, te kombinira lijekove, smanjenje štete i individualno određenu psihosocijalnu podršku, kao što su motivacijske intervencije, psihoedukacija, specifične psihoterapije, poboljšanje životnih uvjeta, lijekovi za psihijatrijske komorbiditete, itd.

Ovaj pristup usmjeren na bolesnika ima za cilj postići remisiju (prestanak problematične upotrebe supstanci) i oporavak usmjeren na razvoj novih životnih navika i strategija ponašanja te smanjenje

ranjivosti koje će doprinijeti poboljšanju funkcionalne autonomije bolesnika za njihove životne ciljeve i kvalitetu života te spriječiti recidiv.

Preporučuje se svakodnevno izdavanje buprenorfina, posebno tijekom početne faze liječenja. Zatim, nakon stabilizacije, bolesniku se može izdati zaliha lijeka dovoljna za nekoliko dana liječenja.

Doziranje koje nije svakodnevno

Nakon što se postigne zadovoljavajuća stabilizacija, učestalost doziranja može se smanjiti na doziranje svaki drugi dan primjenom dvostruke doze od individualno titrirane dnevne doze. Na primjer, bolesnik stabiliziran na dnevnoj dozi od 8 mg buprenorfina može uzimati 16 mg buprenorfina svaki drugi dan, a između toga ne uzima nikakvu dozu.

U nekih bolesnika, nakon postizanja zadovoljavajuće stabilizacije, učestalost doziranja može se smanjiti na tri puta tjedno (na primjer, ponedjeljkom, srijedom i petkom). Doza koja se uzima ponedjeljkom i srijedom treba biti dvostruko viša od individualno titrirane dnevne doze, a petkom doza treba biti tri puta viša od individualno titrirane dnevne doze, dok u danima između nema primjene doze.

Međutim, doza niti jedan dan ne smije biti viša od 32 mg buprenorfina. Ovaj režim doziranja možda neće odgovarati bolesnicima kojima je potrebna titrirana dnevna doza viša od 8 mg buprenorfina dnevno.

Ciljevi liječenja, snižavanje doze i prekid liječenja

Prije početka liječenja buprenorfinom potrebno je s bolesnikom dogovoriti strategiju liječenja, uključujući trajanje i ciljeve liječenja.

Poremećaj upotrebe opioida je kronični poremećaj, često povezan s psihijatrijskim komorbiditetima (tj. dvostruki poremećaji) i drugim ranjivostima koje doprinose povećanom riziku od recidiva. Liječenje treba provoditi onoliko dugo koliko je potrebno (od nekoliko mjeseci do nekoliko godina) kako bi se omogućila remisija i proces oporavka. Trajanje terapije održavanja treba odrediti individualno prije nego što se zajednički razmotri postupno smanjenje doze i prekid uzimanja buprenorfina.

Tijekom liječenja potreban je čest kontakt između liječnika i bolesnika kako bi se procijenila potreba za nastavkom liječenja, razmotrio prekid liječenja i prilagodilo doziranje ako je potrebno. Kada bolesniku više nije potrebno liječenje buprenorfinom, preporuča se postupno smanjivati dozu kako bi se spriječili simptomi ustezanja (vidjeti dio 4.4.). Smanjenje doze treba biti vrlo postupno, barem tijekom nekoliko mjeseci, uz periodične ponovne procjene kao što je gore spomenuto, kako bi se osiguralo da bolesnik ostane stabilan i kako bi se spriječio recidiv i/ili prijenos ovisnosti.

Kada klinička procjena i volja bolesnika vode do razmatranja prekida liječenja, to se mora postići s oprezom. Odluka o prestanku liječenja buprenorfinom nakon razdoblja održavanja ili kratke stabilizacije treba biti donesena kao dio sveobuhvatnog plana liječenja. Kako bi se izbjegli simptomi ustezanja i potencijalni povratak uporabi ilegalnih droga, doza buprenorfina može se u povoljnim slučajevima postupno smanjivati tijekom vremena dok se liječenje ne prekine. Nakon postizanja zadovoljavajućeg razdoblja stabilizacije, ako se bolesnik složi, doza buprenorfina se može postupno smanjivati, a u nekim povoljnim slučajevima liječenje se može prekinuti.

Dostupnost različitih jačina sublingvalnih tableta omogućuje postupno smanjivanje doze. Bolesnike treba pažljivo nadzirati nakon prekida liječenja buprenorfinom zbog moguće pojave recidiva.

Posebne skupine bolesnika

Stariji bolesnici

Sigurnost i djelotvornost buprenorfina u bolesnika starijih od 65 godina nisu ustanovljene. Nije moguće dati preporuku o doziranju.

Oštećenje funkcije jetre

Prije početka terapije preporučuje se učiniti osnovne testove funkcije jetre i utvrditi postoji li infekcija virusom hepatitisa.

Učinci oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku buprenorfina procijenjeni su u postmarketinškom ispitivanju. Buprenorfin se opsežno metabolizira u jetri te su utvrđene više razine buprenorfina u plazmi bolesnika s oštećenom funkcijom jetre. Sistemska izloženost je neznatno povećana u osoba s blagim oštećenjem funkcije jetre, stoga nije potrebna prilagodba doze u takvih bolesnika. Nakon primjene jedne doze od 2 mg ukupna sistemska izloženost je značajno povećana u bolesnika s umjerenim (1,6 puta) i teškim (2,8 puta) oštećenjem funkcije jetre u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Bolesnike treba nadzirati zbog znakova i simptoma toksičnosti ili predoziranja uzrokovanih povišenim razinama buprenorfina.

Buprenorfin Alkaloid sublingvalne tablete potrebno je primjenjivati s oprezom u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre te bi trebalo razmotriti smanjenje inicijalnih doza i doza održavanja.

S obzirom na izraženu višu izloženost u bolesnika s teškim oštećenjem jetre i potencijal većeg nakupljanja nakon primjene ponovljenih doza, Buprenorfin Alkaloid se ne smije koristiti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3. i 5.2.).

Bolesnici koji su pozitivni na virusni hepatitis, koji istodobno uzimaju druge lijekove (vidjeti dio 4.5.) i/ili imaju postojeću disfunkciju jetre imaju veći rizik od ubrzanog oštećenja jetre. Preporučuju se početni testovi funkcije jetre i dokumentacija statusa virusnog hepatitisa prije početka terapije. Preporučuje se redovito praćenje funkcije jetre (vidjeti dio 4.4.).

Oštećenje funkcije bubrega

Prilagodba doze buprenorfina obično nije potrebna u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Potreban je oprez pri doziranju u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost buprenorfina u djece mlađe od 15 godina nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka. Primjena buprenorfina kontraindicirana je u djece mlađe od 15 godina (vidjeti dio 4.3.). Zbog nedostatka podataka o primjeni u adolescenata (u dobi od 15-17 godina), bolesnike u toj dobnoj skupini treba osobito pažljivo nadzirati tijekom liječenja.

Način primjene

Buprenorfin Alkaloid je namijenjen za sublingvalnu primjenu.

Liječnik mora savjetovati bolesnike da je stavljanje tablete pod jezik jedini djelotvoran i siguran način primjene ovog lijeka.

Tabletu treba držati pod jezikom dok se potpuno ne otopi, za što je obično potrebno 5-10 minuta.

Bolesnici ne smiju gutati ili konzumirati hranu ili piće dok se tableta potpuno ne otopi.

Doza se sastoji od više Buprenorfin Alkaloid sublingvalnih tableta različitih jačina, koje se mogu staviti sublingvalno sve u isto vrijeme ili u dva podijeljena dijela; drugi dio se stavlja sublingvalno odmah nakon što se prvi dio otopi.

Za specifične upute o doziranju tijekom započinjanja liječenja, stabilizacije i terapije održavanja, pogledajte gornje odlomke pod naslovom „Uvođenje liječenja“ i „Prilagođavanje doze i doza održavanja“.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na buprenorfin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Djeca mlađa od 15 godina.
- Teška respiratorna insuficijencija.
- Teško oštećenje jetre.
- Akutni alkoholizam ili *delirium tremens*.

– Istodobna primjena s naltreksonom ili nalmefenom (vidjeti dio 4.5.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Buprenorfin Alkaloid sublingvalne tablete namijenjene su samo za liječenje ovisnosti o opioidima.

Primjena u adolescenata: Zbog nedostatnih podataka o primjeni u adolescenata (15-17 godina), bolesnike u ovoj dobnoj skupini treba osobito pažljivo nadzirati tijekom liječenja.

Preporučuje se da ovaj 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, zakoniti ili zabranjeni. Neki rizici pogrešne uporabe i zlouporabe lijeka uključuju predoziranje, širenje krvlju prenosivih virusnih ili lokaliziranih i sistemskih 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 ako bolesnik izravno distribuira lijek za zabranjenu primjenu ili ako se lijek ne zaštiti od krađe.

U slučajevima intravenske zlouporabe zabilježene su lokalne reakcije, ponekad septične (apsces, celulitis), potencijalno ozbiljan akutni hepatitis te druge akutne infekcije, poput upale pluća i endokarditisa.

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 i žudnju 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, poput izbjegavanja izdavanja višestrukih doza u ranoj fazi liječenja i provođenja kontrolnih pregleda pacijenata s kliničkim praćenjem koje je primjereno potrebama pacijenta.

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.

Respiratorna depresija

Prijavljeni su smrtni slučajevi zbog respiratorne depresije, osobito kad se buprenorfin primjenjivao u kombinaciji s benzodiazepinima (vidjeti dio 4.5.) ili kad se nije primjenjivao u skladu s odobrenim uputama o primjeni i doziranju. Smrtni slučajevi također su prijavljeni vezano uz istodobnu primjenu buprenorfina i drugih depresora središnjeg živčanog sustava poput alkohola i drugih opioida. Ako se buprenorfin primjenjuje u osoba koje nisu ovisnici o opioidima i koje nisu tolerantne na učinak opioida, moguća je pojava fatalne respiratorne depresije.

Ovaj lijek potrebno je primjenjivati uz oprez u bolesnika s astmom ili respiratornom insuficijencijom (koji npr. boluju od kronične opstruktivne plućne bolesti, plućnog srca, smanjenog kapaciteta pluća, hipoksije, hiperkapnije, postojeće depresije disanja ili kifoskolioze). Bolesnike s iznad navedenim fizičkim i/ili farmakološkim čimbenicima rizika treba nadzirati, a može se razmotriti i snižavanje doze.

Buprenorfin može uzrokovati tešku, potencijalno po život opasnu depresiju disanja u djece i osoba koje nisu ovisne o opioidima, a koje ga slučajno ili namjerno progutaju. Bolesnike treba upozoriti da

blister s tabletama čuvaju na sigurnom mjestu, da nikada ne vade tablete iz blistera unaprijed, da blistere drže izvan dohvata djece i drugih članova domaćinstva i da nikada ne uzimaju ovaj lijek pred djecom. U slučaju slučajnog gutanja lijeka ili sumnje na gutanje, odmah treba kontaktirati hitnu pomoć.

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.).

Rizik istodobne primjene sa sedativnim lijekovima kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi

Istodobna primjena buprenorfina 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 i sedativnih lijekova, treba primijeniti najnižu učinkovitu dozu sedativnih lijekova, a trajanje liječenja treba biti što kraće. Bolesnike treba pomno pratiti kako bi se uočili mogući znakovi i simptomi respiratorne depresije i sedacije. U tom smislu, izričito se preporučuje informirati bolesnike i njihove njegovatelje kako bi bili upoznati s tim simptomima (vidjeti dio 4.5.).

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 antidepresivi, može dovesti do serotoninskog sindroma što 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, neuromuskularne poremećaje i/ili simptome poremećaja probavnog sustava.

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

Tolerancija i poremećaj uporabe opioida (zlouporaba i ovisnost)

Studije na životinjama, kao i klinička iskustva, pokazale su da buprenorfin, parcijalni agonist μ -opioidnog receptora, pri kroničnoj primjeni može izazvati ovisnost, ali na nižoj razini nego potpuni agonist (npr. morfij).

Tolerancija, fizička i psihička ovisnost te poremećaj uporabe opioida (engl. *opioid use disorder*, OUD) mogu se razviti nakon ponavljane primjene opioida poput buprenorfina. Zlouporaba ili namjerna pogrešna primjena buprenorfina može dovesti do predoziranja i/ili smrti. Rizik od razvoja OUD-a povećan je u bolesnika s osobnom ili obiteljskom (roditelji ili braća i sestre) anamnezom poremećaja uporabe psihoaktivnih tvari (uključujući poremećaj uzimanja alkohola), u trenutačnih korisnika duhana ili u bolesnika s osobnom anamnezom drugih poremećaja mentalnog zdravlja (npr. velika depresija, anksioznost i poremećaji ličnosti).

Prije početka liječenja buprenorfinom i tijekom liječenja, potrebno je s bolesnikom dogovoriti ciljeve liječenja i plan završetka liječenja (vidjeti dio 4.2.).

Bolesnike treba pratiti kako bi se uočili mogući znakovi ponašanja povezanog s traženjem lijeka (npr. preuranjeni zahtjevi za novim izdavanjem lijeka). To uključuje praćenje istodobno uzimanih opioida i psihoaktivnih lijekova (kao što su benzodiazepini). Za bolesnike sa znakovima i simptomima OUD-a potrebno je razmotriti savjetovanje sa specijalistom za ovisnosti.

Nagli prekid terapije može uzrokovati sindrom ustezanja koji može imati odgođeni nastup.

Hepatitis i oštećenje jetre

Prijavljeni su slučajevi ozbiljnog akutnog oštećenja jetre u kontekstu zlouporabe, pogotovo intravenskim putem (vidjeti dio 4.8.). Ova oštećenja jetre uglavnom su uočena pri visokim dozama i mogu biti posljedica mitohondrijske toksičnosti. U mnogim slučajevima prisutnost već postojećeg oštećenja funkcije mitohondrija (genetske bolesti, abnormalnosti jetrenih enzima, infekcija virusom

hepatitisa B ili C, zlouporaba alkohola, anoreksija, istodobno uzimanje drugih potencijalno hepatotoksičnih lijekova) i trajno ubrizgavanje droga može biti uzrok ili može doprinijeti oštećenju jetre. Bolesnici koji su pozitivni na virusni hepatitis, koji istodobno uzimaju druge lijekove (vidjeti dio 4.5.) i/ili imaju postojeću disfunkciju jetre imaju veći rizik od oštećenja funkcije jetre, stoga se ti podležeći čimbenici moraju uzeti u obzir prije propisivanja buprenorfina i za vrijeme liječenja (vidjeti dio 4.2.).

Kad se posumnja na oštećenje jetre, potrebna je daljnja biološka i etiološka procjena. Ovisno o dobivenim nalazima, moguće je prekinuti liječenje buprenorfinom, ali oprezno, kako bi se spriječio sindrom ustezanja i povratak ovisnosti o nedopuštenoj uporabi droga. Ako se liječenje nastavi, potrebno je pažljivo pratiti funkciju jetre.

Oštećenje funkcije jetre

Učinci oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku buprenorfina procijenjeni su u postmarketinškom ispitivanju jednokratne doze. S obzirom na to da se buprenorfin opsežno metabolizira, razine buprenorfina u plazmi bile su povišene u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre. Bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili znakovi i simptomi toksičnosti ili predoziranja uzrokovani povišenim razinama buprenorfina.

Buprenorfin Alkaloid sublingvalne tablete treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Primjena buprenorfina je kontraindicirana u bolesnika s teškom insuficijencijom jetre (vidjeti dijelove 4.3. i 5.2.).

Izazivanje sindroma ustezanja od opioida

Pri započinjanju liječenja buprenorfinom, liječnik mora biti svjestan parcijalnog agonističkog profila buprenorfina te da on može izazvati simptome ustezanja u bolesnika ovisnih o opioidima, osobito ako se primijeni prije nego protekne barem 6 sati od posljednje uporabe heroina ili drugog kratkodjelujućeg opioida, ili ako se primijeni prije nego protekne barem 24 sata od posljednje doze metadona (u skladu s dugim poluvijekom eliminacije metadona). Bolesnike treba pomno pratiti tijekom razdoblja prelaska s metadona na buprenorfin jer su prijavljeni simptomi ustezanja. Da bi se izbjeglo izazivanje simptoma ustezanja opioida, uvođenje buprenorfina treba započeti kada su objektivni znakovi umjerenog ustezanja očiti (vidjeti dio 4.2.).

Simptomi ustezanja mogu biti povezani i sa suboptimalnim doziranjem.

Alergijske reakcije

Slučajevi akutne i kronične preosjetljivosti na buprenorfin prijavljeni su i u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet. Najčešći simptomi uključuju osip, urtikariju i svrbež. Zabilježeni su slučajevi bronhospazma, angioedema i anafilaktičkog šoka. Povijest preosjetljivosti na buprenorfin je kontraindikacija za uporabu buprenorfina.

Oštećenje funkcije bubrega

Izlučivanje putem bubrega može biti produljeno jer se 30% primijenjene doze izlučuje putem bubrega. Metaboliti buprenorfina nakupljaju se u bolesnika sa zatajivanjem bubrega. Preporučuje se oprez pri doziranju u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2.).

Elektrofiziologija srca

Osobito pažljivo medicinsko praćenje potrebno je u sljedećim slučajevima:

- bolesnici s utvrđenim ili suspektnim promjenama EKG-a (produljenje QT intervala na EKG-u ili neravnoteža elektrolita, osobito nedostatak kalija (hipokalijemija))
- klinički značajno smanjenje broja otkucaja srca (bradikardija)
- liječenje određenim antiaritmici (antiaritmici klase I i III).

Opća upozorenja vezana uz primjenu opioida

Opioidi mogu uzrokovati ortostatsku hipotenziju.

Opioidi mogu povišiti tlak cerebrospinalne tekućine, što može uzrokovati napadaje. Kao i kod drugih opioida, buprenorfin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s ozljedama glave, intrakranijalnim

lezijama i drugim okolnostima u kojima bi intrakranijalni tlak mogao biti povećan te u bolesnika s napadajima u anamnezi.

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

Mioza izazvana opiodima, 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 opioda u bolesnika s miksedomom, hipotireozom ili insuficijencijom kore nadbubrežne žlijezde (npr. Addisonova bolest).

Opiodi povećavaju intrakolektralni tlak i stoga je potreban oprez u bolesnika s disfunkcijom bilijarnog trakta.

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

Potrebno je upozoriti sportaše da ovaj lijek može izazvati pozitivnu reakciju na “anti-doping” testovima.

Sljedeće kombinacije se ne preporučuju s buprenorfinom: metadon, opiodni analgetici (analgetici razine III i razine II), etilmorfin i alkohol (vidjeti dio 4.5.).

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

Kontraindicirane kombinacije lijekova (vidjeti dio 4.3.)

- **Naltrekson i nalmefen:** naltrekson i nalmefen su antagonisti opioda koji mogu blokirati farmakološko djelovanje buprenorfina. Istodobna primjena naltreksona ili nalmefena tijekom liječenja buprenorfinom je kontraindicirana zbog potencijalno opasne interakcije koja može uzrokovati nagli nastup dugotrajnih i intenzivnih simptoma ustezanja.

Kombinacije koje se ne preporučuju:

- **Metadon:** smanjenje učinka metadona kompetitivnim blokiranjem receptora s rizikom izazivanja sindroma ustezanja
- **Opiodni analgetici:** Može biti teško postići adekvatnu analgeziju primjenom potpunog opiodnog agonista u bolesnika koji primaju buprenorfin. Postoji i rizik od predoziranja potpunim agonistom, osobito kada razine buprenorfina u plazmi padaju. Pacijente kojima je potrebna analgezija i liječenje ovisnosti o opiodima najbolje je liječiti u multidisciplinarnim timovima koji uključuju stručnjake za liječenje boli i ovisnosti o opiodima.
- **Etilmorfin:** u bolesnika koji koriste etilmorfin može doći do smanjenja analgetskih učinaka morfinomimetika kompetitivnim blokiranjem receptora s rizikom izazivanja sindroma ustezanja.
- **Alkohol:** alkohol pojačava sedativni učinak buprenorfina, što može biti opasno kod upravljanja vozilima i strojevima. Treba izbjegavati istodobno uzimanje buprenorfina i alkoholnih pića ili lijekova koji sadrže alkohol.

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni buprenorfina s:

- **Sedativnim lijekovima kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi:** istodobna primjena opioda 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.). Bolesnike se

mora upozoriti da je iznimno opasno samoinicijativno uzimati nepropisane benzodiazepine tijekom uzimanja ovog lijeka, a također ih treba upozoriti da uzimaju benzodiazepine zajedno s ovim lijekom isključivo prema uputama svog liječnika (vidjeti dio 4.4.).

- **Gabapentinoidima:** istodobna primjena buprenorfina s gabapentinoidima (gabapentin i pregabalin) može dovesti do respiratorne depresije, hipotenzije, duboke sedacije, kome ili smrti (vidjeti dio 4.4.).
- **Ostalim depresorima središnjeg živčanog sustava:** drugim derivatima opioida (analgetici i antitusici), određenim antidepresivima, sedativnim antagonistima H1-receptora, benzodiazepinima, drugim anksioliticima osim benzodiazepina, neurolepticima, klonidinom i klonidinu sličnim tvarima. Ove kombinacije povećavaju depresiju središnjeg živčanog sustava. Smanjena razina budnosti može biti opasna pri upravljanju vozilima i strojevima. Dodatno, barbiturati mogu povećati rizik od pojave respiratorne depresije.
- **Serotonergičkim lijekovima** kao što su inhibitori MAO, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) ili triciklički antidepresivi zbog povećanja rizika od serotoninskog sindroma, koji je stanje potencijalno opasno po život (vidjeti dio 4.4.).
- **Inhibitorima CYP3A4:** ispitivanje interakcija buprenorfina s ketokonazolom (potentni inhibitor CYP3A4) pokazalo je da dolazi do povećanja C_{max} (za 50%) i AUC-a (površine ispod krivulje za 70%) 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, itraconazol, vorikonazol ili posakonazol).
- **Induktorima CYP3A4:** u kliničkoj studiji provedenoj na zdravim dobrovoljcima kombinacija buprenorfina s rifampicinom ili rifabutinom rezultirala je smanjenjem razine buprenorfina u plazmi za 70%, odnosno 35% i pojavom simptoma ustezanja kod 50% od 12 dobrovoljaca. Stoga se preporučuje pomno praćenje bolesnika koji istodobno primaju buprenorfin i induktore enzima CYP3A4 (npr. fenobarbital, karbamazepin, fenitoin, rifampicin), jer će dozu buprenorfina ili induktora CYP3A4 možda biti potrebno prilagoditi u skladu s tim.
- **Antikolinergicima:** istodobna primjena buprenorfina s antikolinergicima ili lijekovima s antikolinergičkom aktivnosti (npr. triciklički antidepresivi, antihistaminici, antipsihotici, miorelaksansi, antiparkinsonici) može dovesti do pojačanih antikolinergičkih nuspojava.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Uzimajući u obzir dostupne podatke i omjer koristi i rizika za majku/fetus, buprenorfin se može koristiti tijekom trudnoće. Međutim, može biti potrebno prilagoditi dnevnu dozu kako bi se održala djelotvornost liječenja.

Kronična primjena buprenorfina na kraju trudnoće, u bilo kojoj dozi, može uzrokovati sindrom ustezanja u novorođenčadi (koji se manifestira vrištanjem, slabim hranjenjem, abnormalnim snom, razdražljivošću, tremorom, hipertonijom, mioklonusom ili konvulzijama). Nastup ovog sindroma može biti odgođen nekoliko sati do nekoliko dana nakon rođenja. Također su zabilježeni slučajevi respiratornih poremećaja u novorođenčadi. Stoga, ako se majka liječi do kraja trudnoće, potreban je nadzor novorođenčeta tijekom prvih postnatalnih dana.

Dojenje

Vrlo male količine buprenorfina i njegovog metabolita prolaze u majčino mlijeko. Te količine nisu dovoljne za sprječavanje sindroma ustezanja koji može biti odgođen u dojenčadi. Dojenje se može razmotriti u bolesnica liječenih buprenorfinom nakon individualne procjene rizičnih faktora. Ženama koje primaju buprenorfin treba savjetovati da prate dojenče kako bi uočile moguću povećanu pospanost i poteškoće s disanjem.

Plodnost

U studiji provedenoj na miševima s farmakološkim dozama uočena je atrofija i tubularna mineralizacija testisa. Nisu zabilježeni štetni učinci na plodnost u istraživanjima provedenim na štakorima; međutim, zabilježene su poteškoće pri porodu (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Buprenorfin ima blagi do umjereni utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima kada 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 treba upozoriti da pri upravljanju vozilima ili rukovanju opasnim strojevima buprenorfin može negativno utjecati na njihovu sposobnost obavljanja takvih aktivnosti.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave lijeka u glavnim kliničkim ispitivanjima bile su konstipacija i simptomi općenito povezani sa simptomima ustezanja (npr. nesаница, glavobolja, mučnina, hiperhidroza i bol).

Tablični prikaz nuspojava

Tablica 1. prikazuje nuspojave uzrokovane liječenjem buprenorfinom. Tablica se temelji na nuspojavama prijavljenim tijekom kliničkih ispitivanja i/ili praćenja nakon stavljanja lijeka u promet.

Učestalost nuspojava klasificirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. također obuhvaća najčešće nuspojave prijavljene u globalnoj bazi sigurnosnih podataka tijekom svih drugih kliničkih iskustava te tijekom praćenja lijeka nakon stavljanja na tržište. Nuspojave zabilježene u periodu nakon stavljanja lijeka na tržište, a koje nisu bile zabilježene tijekom kliničkog ispitivanja, navedene su u kategoriji učestalosti „Nepoznato“.

Organski sustav	Vrlo često	Često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznata učestalost
Infekcije i infestacije	Infekcija	Bronhitis Influenca Faringitis Rinitis			
Poremećaji krvi i limfnog sustava		Limfadenopatija			
Psihijatrijski poremećaji	Insomnija	Agitacija Anksioznost Depresija Neprijateljsko ponašanje Nervoza Paranoja Poremećaji mišljenja	Halucinacije		Ovisnost o lijeku

Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Omaglica Hipertonija Migrena Parestezija Somnolencija Sinkopa Tremor Vrtoglavica Hiperkineza			
Poremećaji oka		Poremećaj lakrimacije Midrijaza			
Srčani poremećaji		Produljenje QT intervala na EKG-u Palpitacije			
Krvožilni poremećaji		Ortostatska hipotenzija Vazodilatacija			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja		Curenje iz nosa Kašalj Dispneja Zijevanje	Respiratorna depresija ¹	Bronhospazam	
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina Bol u abdomenu	Konstipacija Proljev Suha usta Dispepsija Vjetрови Poremećaji zuba Povraćanje			Zubni karijes
Poremećaji metabolizma i prehrane		Smanjen apetit			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Hiperhidroza	Osip			
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Artralgija Bol u leđima Bol u kostima Spazmi mišića Mijalgija Bol u vratu			
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		Dismenoreja Leukoreja			
Opći poremećaji i reakcije na	Sindrom ustezanja	Astenija Bol u prsima Zimica			Sindrom ustezanja u novorođenč

mjestu primjene		Malaksalost Periferni edemi Vrućica			adi ²
Poremećaji imunološkog sustava					Reakcija preosjetljivosti ³
Poremećaji jetre					Povišene transaminaze, hepatitis žutica ⁴

Opis odabranih nuspojava

Slijedi sažetak izvješća o nuspojavama nakon stavljanja lijeka u promet koje se smatraju ozbiljnim ili zahtijevaju pažnju zbog drugih razloga:

¹ Došlo je do respiratorne depresije. Zabilježena je smrt zbog respiratorne depresije, osobito kada je buprenorfin korišten u kombinaciji s benzodiazepinima (vidjeti dio 4.5.) ili kada se buprenorfin nije koristio prema propisanim uputama. Također, zabilježeni su smrtni slučajevi povezani s istodobnom primjenom buprenorfina i drugih depresora središnjeg živčanog sustava, kao što su alkohol ili drugi opiodi (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

² U novorođenčadi žena koje su primale buprenorfin tijekom trudnoće zabilježen je sindrom ustezanja novorođenčadi. Sindrom može biti blaži i dugotrajniji od onog izazvanog djelovanjem kratkodjelujućih potpunih μ -opioidnih agonista. Priroda sindroma može varirati ovisno o majčinoj povijesti upotrebe droga (vidjeti dio 4.6.).

³ Najčešći znakovi i simptomi preosjetljivosti uključuju osip, urtikariju i svrbež. Prijavljeni su slučajevi bronhospazma, respiratorne depresije, angioedema i anafilaktičkog šoka.

⁴ Povećanje vrijednosti jetrenih transaminaza i hepatitis sa žuticom s uglavnom pozitivnim ishodom (vidjeti dio 4.4.).

Ovisnost o lijeku

Ponavljana primjena buprenorfina može dovesti do razvoja ovisnosti o lijeku, čak i pri terapijskim dozama. Rizik od ovisnosti o lijeku može varirati ovisno o bolesnikovim individualnim čimbenicima rizika, doziranju i trajanju liječenja opioidom (vidjeti dio 4.4.).

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

Čini se da buprenorfin ima teoretsku široku granicu sigurnosti zbog svojih djelomičnih opioidnih agonističkih svojstava.

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 (vidjeti dio 4.4.). Znakovi predoziranja mogu također uključivati sedaciju, miozu, hipotenziju, mučninu i povraćanje.

Liječenje

U slučaju predoziranja treba poduzeti opće suportivne mjere, uključujući pomno praćenje respiratornog i srčanog statusa bolesnika. Treba primijeniti simptomatsko liječenje respiratorne depresije i standardne mjere intenzivne njege. Treba osigurati prohodnost dišnog puta te, ako je

potrebno, asistiranu ili kontroliranu ventilaciju. Bolesnika treba premjestiti u okruženje gdje postoji kompletna oprema za oživljavanje.

Ako bolesnik povraća, treba poduzeti potrebne mjere kako bi se spriječilo udisanje povraćenog sadržaja.

Preporučuje se primjena antagonista opioida (tj. naloksona), unatoč skromnom učinku koji može imati u otklanjanju respiratornih simptoma izazvanih predoziranjem buprenorfinom, budući da buprenorfin ima visoki afinitet vezanja za morfinske receptore.

Ako se koristi nalokson, pri određivanju duljine liječenja i medicinskog nadzora potrebnog za poništavanje učinaka predoziranja potrebno je uzeti u obzir dugotrajno djelovanje buprenorfina.

Nalokson se može izlučiti brže od buprenorfina, što može dovesti do povrata prethodno kontroliranih simptoma predoziranja buprenorfinom, pa može biti potrebna kontinuirana infuzija.

Infuziju treba titrirati u skladu s odgovorom bolesnika. Ako infuzija nije moguća, može biti potrebno ponovljeno doziranje naloksona.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje ovisnosti o opioidima.

ATK oznaka: N07BC01

Mehanizam djelovanja

Buprenorfin je opioidni agonist/antagonist koji se veže za μ (μ) i κ (κ) opioidne receptore u mozgu. Njegova aktivnost u terapiji održavanja opioidima pripisuje se sporom reverzibilnom vezanju za μ receptore što može u ovisnog bolesnika umanjiti potrebu za drogama tijekom duljeg razdoblja.

Zbog svoje djelomične agonističke opioidne aktivnosti, buprenorfin ima široku granicu sigurnosti, što ograničava njegove depresivne učinke, osobito na srčane i respiratorne funkcije. Granice sigurnosti mogu se smanjiti ako se kombinira s benzodiazepinima ili ako se buprenorfin zlouporabi.

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.

Apsolutna bioraspoloživost buprenorfina nakon sublingvalne primjene nije točno utvrđena, ali se procjenjuje da iznosi između 15 i 30%. Vršne koncentracije u plazmi postižu se 90 minuta nakon sublingvalne primjene, a odnos maksimalne doze i koncentracije u plazmi je linearan u rasponu doza od 2 mg do 16 mg.

Distribucija

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

Biotransformacija

Buprenorfin se metabolizira 14-N-dealkilacijom i konjugacijom s glukuronskom kiselinom ishodne molekule i dealkiliranog metabolita. Klinički podaci potvrđuju da je CYP3A4 odgovoran za N-dealkilaciju buprenorfina. N-dealkil-buprenorfin (norbuprenorfin) je μ (μ) 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.

Posebne skupine bolesnika

Oštećenje funkcije jetre

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

Tablica 2. prikazuje 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.

Tablica 2. Učinak oštećenja funkcije jetre na farmakokinetičke parametre buprenorfina nakon primjene buprenorfina / naloksona (relativna promjena u odnosu na zdrave ispitanike)			
FK parametar	Blago oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh Klasa A) (n=9)	Umjereno oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh Klasa B) (n=8)	Teško oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh Klasa C) (n=8)
Buprenorfin			
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 trostruko u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja kronične toksičnosti u četiri vrste životinja (glodavaca i ne-glodavaca), u kojih je lijek primjenjivan na četiri različita načina, nisu pokazala klinički relevantne nalaze.

U jednom jednogodišnjem ispitivanju u pasa s peroralnim načinom primjene, opažena je hepatotoksičnost pri jako visokim dozama (75 mg/kg).

Ispitivanja teratogenosti provedena na štakorima i kunićima zaključila su da buprenorfin nije embriotoksičan ni teratogen. Nisu prijavljeni neželjeni učinci na plodnost u štakora, ali je kod njih, tijekom intramuskularnog i peroralnog načina primjene, zapažen visok peri- i postnatalni mortalitet zbog otežanog poroda i oslabljene laktacije u majke.

U standardnoj seriji testova nije zabilježen niti jedan dokaz genotoksičnosti buprenorfina.

U ispitivanjima kancerogenosti u miševa i štakora nije bilo razlike u incidenciji različitih tipova tumora u životinja koje su primale buprenorfin i kontrolne skupine. Međutim, u ispitivanju provedenom u miševa s farmakološkim dozama buprenorfina, zabilježena je atrofija i tubularna mineralizacija testisa u tretiranih životinja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
manitol
kukuruzni škrob
citrarna 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

Nema posebnih zahtjeva.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

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

21. srpnja 2026.