

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Buprenorfin Sandoz 2 mg sublingvalne tablete
Buprenorfin Sandoz 8 mg sublingvalne tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Buprenorfin Sandoz 2 mg

Jedna tableta sadrži 2 mg buprenorfina (u obliku buprenorfinklorida).

Pomoćna tvar: Jedna tableta sadrži 73,2 mg laktoze hidrat.

Buprenorfin Sandoz 8 mg

Jedna tableta sadrži 8 mg buprenorfina (u obliku buprenorfinklorida).

Pomoćna tvar: Jedna tableta sadrži 292,7 mg laktoze hidrat.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sublingvalna tableta

Buprenorfin Sandoz 2 mg

Bijele do gotovo bijele, ovalne tablete s urezom na obje strane (9,4 x 4,0 mm).
Tablete se mogu razdijeliti u jednake polovice.

Buprenorfin Sandoz 8 mg

Bijele do gotovo bijele, ovalne tablete s urezom na obje strane (13,5 x 6,6 mm).
Tablete se mogu razdijeliti u jednake polovice.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

Liječenje je namijenjeno odraslim osobama i adolescentima starijim od 15 godina, koji su pristali na liječenje od 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

Kod uvođenja liječenja buprenorfinom mora se utvrditi o kojoj se vrsti ovisnosti o opioidima radi (tj. kratkodjelujućim ili dugodjelujućim opioidima), vrijeme proteklo od posljednje uporabe opioida te stupanj ovisnosti o opioidima. Da bi se izbjeglo izazivanje sindroma ustezanja, buprenorfin treba uvesti samo kad 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).

Bolesnicima ovisnima o heroinu ili o kratkodjelujućim opioidima prvu dozu buprenorfina u liječenje treba uvesti samo kada se pojave objektivni znaci ustezanja, ali ne prije nego što je proteklo 6 sati otkako su zadnji put uzeli opioide.

U bolesnika koji primaju metadon, dozu metadona treba sniziti na najviše 30 mg dnevno prije početka liječenja buprenorfinom. Pri uvođenju buprenorfina u liječenje potrebno je na umu imati dug poluvijek eliminacije metadona. Liječenje s prvom dozom buprenorfina smije se započeti samo kada se pojave znaci ustezanja, ali zbog dugog poluvijeka eliminacije metadona ne prije nego što protekne 24 - 48 sati otkako je bolesnik uzeo zadnju dozu metadona. Buprenorfin može izazvati simptome ustezanja u bolesnika s ovisnošću o metadonu.

Doziranje

Uvođenje liječenja

Preporučena početna doza u odraslih i adolescenata starijih od 15 godina iznosi 2-4 mg kao jedna dnevna doza. Dodatna 2-4 mg mogu se primijeniti prvog dana liječenja ovisno o potrebama pojedinog bolesnika..

Tijekom uvođenja liječenja, preporučuje se svakodnevno kontrolirati uzimanje lijeka kako bi se osiguralo pravilno sublingvalno postavljanje tablete/a i promatrati odgovor bolesnika na liječenje, kao pokazatelj učinkovitog titriranja doze sukladno kliničkom učinku.

Prilagođavanje doze i doza održavanja

Nakon uvođenja liječenja prvog dana, tijekom sljedećih nekoliko dana bolesnika je potrebno stabilizirati na dozi održavanja postupnim prilagođavanjem doze u skladu s kliničkim učinkom u pojedinog bolesnika. Doza buprenorfina titrira se u koracima od 2-8 mg, a u skladu s nalazom ponovne procjene kliničkog i psihološkog stanja bolesnika, i ne smije biti veća od maksimalne dnevne doze od 24 mg buprenorfina, primijenjene jednokratno.

Tijekom uvođenja liječenja preporučuje se svakodnevno izdavanje buprenorfina. Kasnije, nakon stabilizacije, bolesniku se može dati zaliha lijeka dovoljna za nekoliko dana liječenja. Međutim, preporučuje se količinu danog lijeka ograničiti za najviše 7 dana liječenja.

Doziranje koje nije svakodnevno

Nakon što se postigla zadovoljavajuća stabilizacija, učestalost doziranja može se smanjiti na svaki drugi dan primjenom dvostruko više doze od titrirane dnevne doze u pojedinog bolesnika. 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 veća od titrirane dnevne doze u pojedinog bolesnika, petkom doza treba biti tri puta viša od titrirane dnevne doze u tog bolesnika, a u danima između nema primjene doze. Međutim, doza bilo kojeg dana ne smije biti viša od 24 mg buprenorfina. Ovaj režim 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 lijekom Buprenorfin Sandoz, potrebno je s bolesnikom dogovoriti strategiju liječenja, uključujući trajanje liječenja i ciljeve liječenja. 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 lijekom

Buprenorfin Sandoz, može biti preporučljivo postupno smanjivati dozu kako bi se spriječili simptomi ustezanja (vidjeti dio 4.4).

Kada klinička procjena i volja bolesnika vode do razmatranja prekida liječenja, ono se mora postići s oprezom. Odluka o prestanku liječenja buprenorfinom nakon razdoblja održavanja ili kratke stabilizacije bolesti mora biti dio sveobuhvatnog plana liječenja. Nakon što je postignuto zadovoljavajuće razdoblje stabilizacije, doza buprenorfina može se, uz suglasnost bolesnika, postupno sniziti; u nekim povoljnim slučajevima liječenje buprenorfinom može se i prekinuti.

Buprenorfin Sandoz sublingvalne tablete dostupne su u jačinama 2 mg i 8 mg.

Na tržištu su dostupni lijekovi drugih proizvođača koji sadrže buprenorfin i u jačini 0,4 mg.

Bolesnike treba pratiti nakon prekida liječenja buprenorfinom zbog moguće pojave relapsa.

Posebne skupine bolesnika

Bolesnici starije životne dobi

Sigurnost i efikasnost primjene buprenorfina u bolesnika starijih od 65 godina starosti nije utvrđena. Nije moguće dati preporuku o doziranju.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

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

Bolesnici pozitivni na virus hepatitisa, oni koji istodobno uzimaju druge lijekove (vidjeti dio 4.5.) i/ili imaju oštećenu funkciju jetre izloženi su većem riziku pojave ubrzanog oštećenja funkcije jetre.

Učinci oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku buprenorfina ocjenjivani su u postmarketinškom ispitivanju. Buprenorfin se ekstenzivno metabolizira u jetri te su pronađene više razine buprenorfina u plazmi bolesnika s oštećenom funkcijom jetre. Sistemska izloženost je granično povećana u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre, stoga nije potrebna prilagodba doze u takvih bolesnika. Nakon primjene jedne doze od 2 mg ukupna sistemska izloženost je znatno povećana u bolesnika s umjerenim (1,6 puta) i teškim (2,8 puta) oštećenjem funkcije jetre u usporedbi sa zdravim ispitanicima.

Buprenorfin Sandoz 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 Sandoz ne smije se koristiti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3. i 5.2.).

Bolesnike treba nadzirati zbog znakova i simptoma toksičnosti ili predoziranja uzrokovanih povišenim razinama buprenorfina.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Obično nije potrebna prilagodba doze buprenorfina u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Preporučuje se oprez pri doziranju u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Pedijatrijska populacija

Primjena buprenorfina kontraindicirana je u djece mlađe od 15 godina (vidjeti dio 4.3.).

Zbog nedostatnih podataka o primjeni u adolescenata (15-17 godina), ova dobna skupina bolesnika treba biti posebno nadzirana za vrijeme liječenja.

Način primjene

Buprenorfin Sandoz se primjenjuje sublingvalno.

Liječnik mora upozoriti bolesnike da se jedino stavljanjem tablete pod jezik postiže djelotvornost i dobra podnošljivost lijeka. Tabletu treba držati pod jezikom dok se ne otopi, što obično traje 5 do 10 minuta. Bolesnici ne smiju gutati niti konzumirati hranu ili tekućinu dok se tableta u potpunosti ne otopi.

Doza se sastoji od više različitih jačina lijeka Buprenorfin Sandoz, koje se mogu primijeniti sublingvalno u isto vrijeme ili u dvije podijeljene doze; druga doza se stavlja sublingvalno neposredno nakon što se prva doza otopi. Za posebne upute o doziranju tijekom uvođenja i prilagodbe terapije, te terapije održavanja vidjeti odjeljke "Uvođenje liječenja i "Prilagođavanje doze i doza održavanja".

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- teška respiratorna insuficijencija
- teška insuficijencija jetre
- akutni alkoholizam ili *delirium tremens*
- kombinacija s metadonom, opioidnim analgeticima skupine III, naltreksonom i nalmefenom (vidjeti dio 4.5.).

Primjena buprenorfina kontraindicirana je u djece mlađe od 15 godina.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ovaj lijek se preporučuje isključivo za liječenje ovisnosti o opioidima. Također se preporučuje da liječenje propisuje onaj liječnik koji osigurava sveobuhvatno zbrinjavanje ovisnika o drogama.

Primjena u adolescenata

Zbog nedostatnih podataka o primjeni u adolescenata (15-17 godina) ova dobna skupina bolesnika treba biti posebno nadzirana za vrijeme liječenja.

Tolerancija i poremećaj uporabe opioida (zlouporaba i ovisnost)

Tolerancija, fizička i psihička ovisnost te poremećaj uporabe opioida (engl. *opioid use disorder*, OUD) mogu se razviti nakon ponavljane primjene opioida kao što je Buprenorfin Sandoz. Zlouporaba ili namjerna pogrešna primjena lijeka Buprenorfin Sandoz 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 lijekom Buprenorfin Sandoz i tijekom liječenja potrebno je s bolesnikom dogovoriti ciljeve liječenja i plan završetka liječenja (vidjeti dio 4.2).

Bolesnike je potrebno pratiti radi moguće pojave znakova ponašanja povezanog s traženjem lijeka (npr. preuranjeni zahtjevi za novim izdavanjem lijeka). To uključuje provjeru 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.

Pogrešna uporaba, zlouporaba i prosljeđivanje lijeka u nedopuštene svrhe

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, prenošenje virusnih ili lokaliziranih i sistemskih infekcija putem krvi, depresiju disanja i oštećenje funkcije jetre.

Zlouporaba buprenorfina od strane nekog drugog osim bolesnika kojem je buprenorfin namijenjen predstavlja dodatni rizik pojave novih ovisnika koji koriste buprenorfin kao primarno sredstvo ovisnosti, a ovisnost se može pojaviti i ako bolesnik izravno distribuira lijek u nedopuštene svrhe ili ako se lijek ne zaštiti od krađe.

U slučajevima intravenske zlouporabe lijekova, prijavljene su lokalne reakcije, ponekad septične (apsces, celulitis) i potencijalno teški akutni hepatitis i druge akutne infekcije, kao što su upala pluća i endokarditis.

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 pogrešne uporabe, zlorabe lijeka i prosljeđivanje lijeka u nedopuštene svrhe, liječnici moraju poduzeti odgovarajuće mjere opreza pri propisivanju i davanju buprenorfina, kao što su izbjegavanje propisivanja višestrukih količina lijeka na početku liječenja te praćenje bolesnika i kliničko nadziranje u skladu s potrebama bolesnika.

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 indikacijama i načinom primjene. Smrtni slučajevi također su prijavljeni vezano uz istodobnu primjenu buprenorfina i drugih depresora, kao što su depresori 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 i razmotriti snižavanje doze.

Buprenorfin u djece i osoba koje nisu ovisne o opioidima, a nemaju toleranciju na djelovanje opioida, može u slučaju nehotičnog ili hotimičnog uzimanja uzrokovati tešku, potencijalno po život opasnu depresiju disanja. Bolesnike je potrebno upozoriti da blister s tabletama treba čuvati na sigurnom mjestu, nikada ga ne otvarati unaprijed, držati ga izvan dohvata djece i drugih članova domaćinstva i ne uzimati lijek pred djecom. Ako je osoba slučajno uzela lijek ili ako postoji sumnja da je uzela lijek, odmah mora potražiti hitnu medicinsku pomoć.

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 uzme zajedno s alkoholom ili depresorima središnjeg živčanog sustava (kao što su benzodiazepini, ankiolitički, sedativi ili hipnotici) (vidjeti dio 4.5. i 4.7).

Rizik od istodobne primjene sedativa kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi

Istodobna primjena buprenorfina i sedativa kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog tih rizika propisivanje buprenorfina istodobno s tim sedativima treba ograničiti na bolesnike kod kojih nisu moguće druge mogućnosti liječenja. Ako se donese odluka o istodobnom propisivanju buprenorfina i sedativa, potrebno je primijeniti najmanju učinkovitu dozu sedativa, a trajanje liječenja treba biti što je moguće kraće. Bolesnike treba pomno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom se pogledu izričito preporučuje informirati bolesnike i njihove njegovatelje da pripaze na te simptome (vidjeti dio 4.5).

Serotoninski sindrom

Istodobna primjena lijeka Buprenorfin Sandoz 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 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 serotoniniskog sindroma mogu uključivati promjene mentalnog statusa, autonomnu nestabilnost, neuromuskulatorne poremećaje i/ili simptome poremećaja probavnog sustava. Ako se sumnja na serotoniniski sindrom, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije ovisno o težini simptoma.

Ovisnost

Ispitivanja na životinjama, kao i kliničko iskustvo, pokazali su da buprenorfin, koji je parcijalni agonist μ (mi)-opioidnih receptora, pri kroničnoj primjeni može izazvati ovisnost, ali u nižoj mjeri nego potpuni agonist (npr. morfin).

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 zlorabe, pogotovo intravenskim putem (vidjeti dio 4.8.). Ova oštećenja jetre uglavnom su uočena pri visokim dozama i mogu biti posljedica mitohondrijske toksičnosti. U velikom broju slučajeva prisutnost prethodno postojećeg oštećenja funkcije mitohondrija (genetske bolesti, abnormalnosti jetrenih enzima, infekcija virusom hepatitisa B ili C, zloraba alkohola, anoreksija, istodobno uzimanje drugih potencijalno hepatotoksičnih lijekova) i trajno ubrizgavanje droga može biti uzrokom oštećenja jetre ili može doprinijeti njenom oštećenju. Bolesnici koji su pozitivni na virusni hepatitis, a istodobno uzimaju druge lijekove (vidjeti dio 4.5.) i/ili imaju postojeću disfunkciju jetre imaju veći rizik od oštećenja funkcije jetre, stoga se ti podležeci 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.

Izazivanje sindroma ustezanja opioida

Pri započinjanju liječenja buprenorfinom, liječnik mora biti svjestan postojanja parcijalnog agonističkog profila buprenorfina te da on može izazvati simptome ustezanja lijeka u bolesnika ovisnih o opioidima, osobito ako se primijeni nakon manje od 6 sati od posljednje uporabe heroina ili drugog kratkodjelujućeg opioida, ili ako se primijeni nakon manje od 24-48 sati od posljednje doze metadona (u skladu s dugim poluvijekom eliminacije metadona). Bolesnike je potrebno strogo 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 znaci umjerenog ustezanja očit (vidjeti dio 4.2.).

Simptomi ustezanja lijeka također mogu biti povezani sa suboptimalnim doziranjem.

Alergijske reakcije

Slučajevi akutne i kronične preosjetljivosti na buprenorfin prijavljeni su kako u kliničkim ispitivanjima, tako i nakon stavljanja lijeka 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 jetre

Učinci oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku buprenorfina ocjenjivani su u postmarketinškom ispitivanju jednokratne doze. S obzirom na to da se buprenorfin intenzivno metabolizira, razine buprenorfina u plazmi bile su povišene u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre. Bolesnike treba nadzirati zbog znakova i simptoma toksičnosti ili predoziranja uzrokovanih povišenim razinama buprenorfina. Buprenorfin Sandoz se 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.).

Oštećenje funkcije bubrega

Budući da se 30% buprenorfina eliminira putem bubrega, u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega eliminacija bubrežima može biti produljena. Metaboliti buprenorfina se akumuliraju u pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega. Potreban je oprez pri doziranju u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2.).

Opća upozorenja vezana za primjenu opioida

- Opioidi mogu izazvati ortostatsku hipotenziju.
- Opioidi mogu povisiti intrakranijalni tlak, što može uzrokovati napadaje. Kao i druge opioide, buprenorfin je 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 koji su imali napadaje u povijesti bolesti.
- Mioza potaknuta opioidima, promjene razine svijesti ili promjene u percepciji boli kao simptoma bolesti mogu utjecati na ispitivanje bolesnika ili otežati dijagnozu ili klinički tretman prateće bolesti.
- Potreban je oprez pri primjeni opioida u bolesnika s miksedomom, hipotireoidizmom ili insuficijencijom kore nadbubrežne žlijezde (npr. Addisonova bolest).
- Kao i kod drugih opioida, potreban je oprez pri primjeni buprenorfina u bolesnika koji boluju od hipotenzije, hipertrofije prostate ili stenoze uretre.
- Opioidi povećavaju intrakoleđohalni 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.

Učinak na doping test

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

Upozorenje o pomoćnim tvarima

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.)

- **Metadon:** smanjenje učinka metadona kompetitivnim blokiranjem receptora s rizikom izazivanja sindroma ustezanja
- **Opioidni analgetici III. stupnja:** u bolesnika koji koriste analgetike III. stupnja može doći do smanjenja analgetskih učinaka morfinomimetika kompetitivnim blokiranjem receptora s rizikom izazivanja sindroma ustezanja.
- **Naltrekson i nalmefen:** naltrekson i nalmefen su antagonisti opioida koji mogu blokirati farmakološko djelovanje buprenorfina. Istodobna primjena tijekom liječenja buprenorfinom je kontraindicirana zbog potencijalno opasne interakcije koja može uzrokovati nagli nastup dugotrajnih i intenzivnih simptoma ustezanja.
- **Alkohol:** alkohol pojačava sedativni učinak buprenorfina, što može biti opasno kod upravljanja vozilima i strojevima. Potrebno je izbjegavati uzimanje alkoholnih pića ili lijekova koji sadrže alkohol.

Kombinacije koje se ne preporučuju:

- **analgetici II. stupnja (tramadol, kodein i dihidrokodein):** može doći do smanjenja analgetskih učinaka morfinomimetika kompetitivnim blokiranjem receptora s rizikom izazivanja sindroma ustezanja
- **etilmorfin:** u bolesnika koji koriste etilmorfin može doći do smanjenja analgetskih učinaka morfinomimetika kompetitivnim blokiranjem receptora s rizikom izazivanja sindroma ustezanja.

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni buprenorfina s:

- **benzodiazepinima:** ova kombinacija može dovesti do smrti zbog centralno prouzročene respiratorne depresije. Zato se bolesnike mora strogo nadzirati te izbjegavati ovu kombinaciju lijekova u slučajevima u kojima postoji rizik od zlorabe (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.). Prije propisivanja ove kombinacije potrebno je medicinski ocijeniti omjer koristi i rizika. 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.).
- **drugim 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.
- **gabapentinoidima (gabapentin i pregabalin):** istodobna primjena može dovesti do respiratorne depresije, hipotenzije, duboke sedacije, kome ili smrti (vidjeti dio 4.4.).
- **antikolinergicima ili lijekovima s antikolinergičkom aktivnosti** (npr. triciklički antidepresivi, antihistaminici, antipsihotici, miorelaksansi, antiparkinsonici): istodobna primjena može dovesti do pojačanih antikolinergičkih nuspojava.
- **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 (jak inhibitor CYP3A4) pokazalo je da dolazi do povećanja C_{max} (za 70%) i AUC (područje ispod krivulje) (za 50%) buprenorfina i, u manjoj mjeri, 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 (inhibitori proteaze kao što su ritonavir, nelfinavir ili indinavir ili azolni antimikotici, kao što su ketokonazol, itraconazol, vorikonazol ili posakonazol, te makrolidni antibiotici).
- **induktorima CYP3A4:** u kliničkoj studiji provedenoj na zdravim dobrovoljcima kombinacija buprenorfina s rifampicinom ili rifabutinom pokazala je smanjenje od 70%, odnosno 35% razine buprenorfina u plazmi i pojavu simptoma ustezanja kod 50% od 12 dobrovoljaca. Stoga se preporuča pomno praćenje pacijenata koji primaju buprenorfin ukoliko se istovremeno koriste i induktori enzima CYP3A4 (npr. fenobarbital, karbamazepin, fenitoin, rifampicin), te će dozu buprenorfina ili induktora CYP3A4 možda biti potrebno prilagoditi u skladu s tim.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Buprenorfin se smije koristiti u trudnoći samo ako potencijalna korist liječenja za majku premašuje rizik za fetus. Međutim, potrebne su prilagodbe dnevne doze 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 tekom, razdražljivošću novorođenčeta, 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. Prema tome, ako se majka liječi do kraja trudnoće, potreban je neonatalni nadzor tijekom prvih postnatalnih dana.

Dojenje

Vrlo male količine buprenorfina i njegovog metabolita prolaze u majčino mlijeko. Te količine nisu dovoljne za sprečavanje sindroma ustezanja koji može biti odgođen u dojenčadi. Dojenje se može razmotriti u bolesnica liječenih buprenorfinom tek nakon individualne procjene rizičnih faktora.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju buprenorfina na plodnost ljudi.

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 umjereni utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima kada se primjenjuje u bolesnika ovisnih o opioidima.

Ovaj lijek može uzrokovati omamljenost, omaglicu ili smanjiti sposobnosti razmišljanja, naročito tijekom uvođenja liječenja i prilagođavanja doze. Ako se uzima zajedno s alkoholom ili depresorima središnjeg živčanog sustava, vjerojatno je da će učinak biti izraženiji (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

Bolesnike je potrebno upozoriti da buprenorfin može utjecati na njihovu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima te savjetovati primjenu opreza pri izvođenju navedenih radnji.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene nuspojave tijekom kliničkog ispitivanja su one povezane sa simptomima ustezanja (npr. nesanica, glavobolja, mučnina i hiperhidroza).

Tablični prikaz nuspojava

Tablica 1. sažeto prikazuje nuspojave s većom incidencijom u bolesnika liječenih buprenorfinom (n=103) tijekom kliničkog ispitivanja u odnosu na placebo (n=107).

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 RBP 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 stavljene su pod kategoriju učestalosti 'Nepoznato'.

Tablica 1: Nuspojave zabilježene u kliničkom ispitivanju i/ili tijekom praćenja lijeka nakon stavljanja na tržište, navedene prema organskim sustavima					
Klasa organskog sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije	Infekcija	Faringitis			
Psihijatrijski poremećaji	Insomnija	Agitacija Anksioznost Nervoza Depresija Neprijateljsko ponašanje Paranoja Poremećaji mišljenja		Halucinacije	Ovisnost o lijeku

Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Migrena Parestezija Somnolencija Sinkopa Omaglica Hipertonija Tremor			
Poremećaji oka		Poremećaji lakrimacije Midrijaza			
Srčani poremećaji		Palpitacije			
Krvožilni poremećaji		Vazodilatacija Ortostatska hipotenzija			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		Dispneja		Respiratorna depresija ¹	
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina Abdominalna bol	Konstipacija Dijareja Vomitus Flatulencija Suha usta Dispepsija			Zubni karijes
Poremećaji metabolizma i prehrane		Smanjenje apetita			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Hiperhidroza	Svrbež			
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Mišićni spazam Mialgija Bol u leđima			
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				Retencija urina	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		Dismenoreja Leukoreja			

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Sindrom ustezanja	Astenija Periferni edemi			Sindrom ustezanja u novorođenčeta 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:

¹Došlo 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 buprenorfin nije bio korišten prema propisanim uputama. Također, zabilježeni su smrtni slučajevi povezani s istovremenom primjenom buprenorfina i ostalih depresora središnjeg živčanog sustava kao što su alkohol ili drugi opiodi (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

²U novorođenčadi žena koje su primale buprenorfin tijekom trudnoće zabilježen je sindrom neonatalnog ustezanja. 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.).

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

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

Ovisnost o lijeku

Ponavljana primjena lijeka Buprenorfin Sandoz 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

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.). Simptomi predoziranja mogu uključivati somnolenciju, miozu, hipotenziju, mučninu i povraćanje, poremećaje govora.

Liječenje

U slučaju predoziranja potrebno je poduzeti opće suportivne mjere, uključujući pomno praćenje respiratornog i srčanog statusa bolesnika. Potrebno je primijeniti simptomatsko liječenje respiratorne depresije i standardne mjere intenzivne njege. Kad je potrebno, osigurava se prohodnost dišnog puta te asistirana ili kontrolirana ventilacija. Bolesnika treba prebaciti u ustanovu gdje postoji kompletna oprema za oživljavanje.

Ako pacijent povraća, treba paziti da se spriječi udisanje ispovraćenog sadržaja.

Preporučuje se uporaba antagonista opioida u obliku injekcije (tj. naloksona), usprkos umjerenom učinku koji taj antagonist može imati u otklanjanju respiratornih simptoma predoziranja buprenorfinom. Naime, buprenorfin ima visoki afinitet vezanja za morfinske receptore.

Ako se koristi nalokson, pri određivanju dužine liječenja i medicinskog nadzora potrebnog za poništavanje učinaka predoziranja potrebno je uzeti u obzir dugo trajanje djelovanja buprenorfina. Nalokson se može izlučiti brže od buprenorfina, što može dovesti do povrata prethodno kontroliranih simptoma predoziranja buprenorfinom, tako da je neophodna trajna infuzija. Infuziju treba stalno titrirati u skladu s odgovorom bolesnika. Ako infuzija nije moguća, može postojati potreba za ponavljanjem doze naloksona.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi koji djeluju na središnji živčani sustav, lijekovi za liječenje ovisnosti o opioidima; ATK oznaka: N07BC01.

Mehanizam djelovanja

Buprenorfin je parcijalni opioidni agonist/antagonist koji se veže na μ i κ receptore u mozgu. Njegova djelotvornost u opioidnoj terapiji održavanja pripisuje se sporoj reverzibilnoj vezi na μ receptorima, što tijekom duljeg razdoblja, može u ovisnog bolesnika umanjiti potrebu za opijatima.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Zbog svog parcijalno agonističkog djelovanja na opioide, buprenorfin ima širok raspon sigurnosti što umanjuje njegove depresivne učinke, osobito na rad srca i disanje. Taj raspon sigurnosti može se smanjiti ako se kombinira s benzodiazepinima ili prilikom zlouporabe.

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 i jetri. Zbog toga 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

Nakon apsorpcije buprenorfina dolazi do brze raspodjele, uz poluvrijeme eliminacije 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 je μ agonist sa slabom intrinzičkom aktivnošću.

Eliminacija

Eliminacija buprenorfina je dvo- ili troeksponencijalna, s dugom fazom terminalne 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 nakon ekskrecije glukurokonjugiranih metabolita putem žuči odstranjuje stolicom (70%), dok se ostatak izlučuje mokraćom.

Posebne skupine bolesnika

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

Učinak oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku buprenorfina i naloksona procijenjen je u postmarketinškoj studiji s jednom dozom.

U tablici 2. sažeti su rezultati kliničkog ispitivanja u kojem je izloženost buprenorfinu određena nakon primjene buprenorfin/nalokson 2,0/0,5 mg sublingvalnih tableta u zdravih osoba, i u osoba s različitim stupnjevima oštećenja jetre.

Tablica 2. Učinak oštećenja funkcije jetre na farmakokinetičke parametre buprenorfina nakon primjene buprenorfin/nalokson (promjena u odnosu na zdrave osobe)			
PK Parametar	Blago oštećenje jetre (Child-Pugh klasa A) (n=9)	Umjereno oštećenje jetre (Child-Pugh klasa B) (n=8)	Teško oštećenje jetre (Child-Pugh klasa C) (n=8)
Buprenorfin			
C_{max}	Povećanje 1.2 puta	Povećanje 1.1 puta	Povećanje 1.7 puta
AUC_{last}	Slično kao kontrola	Povećanje 1.6 puta	Povećanje 2.8 puta

Općenito, izloženost buprenorfinu u plazmi povećala se otprilike 3 puta u bolesnika s teškim oštećenjem 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 pokazivale elemente relevantne za kliničku praksu.

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 pokazala 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 post-natalni mortalitet zbog otežanog poroda i oslabljenja 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 ispitivanjima provedenim u miševa s farmakološkim dozama buprenorfina, zabilježena je atrofija i tubularna mineralizacija testisa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

citratna kiselina
laktoza hidrat
manitol
natrijev citrat
natrijev sterilfumarat
škrob, prethodno geliran (kukuruzni)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

18 mjeseci

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PVDC/Al blister

Veličine pakiranja: 7 ili 28 sublingvalnih tableta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, 10000 Zagreb

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Buprenorfin Sandoz 2 mg: HR-H-307449271

Buprenorfin Sandoz 8 mg: HR-H-362512961

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. prosinca 2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 5. ožujka 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

28. siječnja 2025.