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 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 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.

HALMED
30 - 07 - 2026
ODOBRENO

Mjere opreza koje treba poduzeti prije početka uzimanja ovog lijeka
Prije početka 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 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).

Bolesnicima ovisnima o heroinu ili o kratkodjelujućim opioidima prvu dozu buprenorfina u liječenje treba uvesti 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 kada se pojave znaci ustezanja, ali zbog dugog poluvijeka eliminacije metadona ne prije nego što protekne 24 sata 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 u dobi od 15 godina i starijih iznosi 2-4 mg. Kako bi se minimizirali simptomi ustezanja i posljedična uporaba opioida te zadržao bolesnik u liječenju, ova se doza može ponoviti do 12 mg prvoga dana. U pojedinim slučajevima, ovisno o odgovoru bolesnika, doza prvoga dana može se povećati, ali ne smije premašiti 24 mg buprenorfina.
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 prvoga dana, bolesnika je potrebno brzo stabilizirati na odgovarajućoj, individualno određenoj dozi održavanja. Titracija buprenorfina omogućuje postizanje doze koja stabilizira bolesnika i zadržava ga u liječenju, vođena ponavljanim procjenama kliničkog i psihološkog stanja bolesnika, uključujući uporabu opioida i žudnju, druge pridružene poremećaje ovisnosti te simptome anksioznosti i depresije povezane s uzimanjem tvari ili psihijatrijskim komorbiditetima.

Uobičajena dnevna doza održavanja iznosi 8–24 mg. U nekim slučajevima, ovisno o odgovoru bolesnika, doza se može povećati, ali ne smije premašiti 32 mg buprenorfina na dan.

Tijekom terapije održavanja potrebno je povremeno ponovno procijeniti dozu (povećati ju ili smanjiti) na temelju kliničkog i psihološkog stanja bolesnika, kako je prethodno opisano.

Buprenorfin je dio integriranog plana liječenja koji se donosi zajedno s bolesnikom (zajedničko donošenje odluka), uz uključivanje kolega, obitelji i bližnjih prema potrebi, te koji kombinira farmakoterapiju, mjere smanjenja štete i individualno prilagođenu psihosocijalnu potporu, kao što su motivacijske intervencije, psihoedukacija, specifične psihoterapije, poboljšanje životnih uvjeta te liječenje psihijatrijskih komorbiditeta.
Ovaj pristup usmjeren na bolesnika treba omogućiti remisiju (prestanak uporabe sredstava ovisnosti) i oporavak, uz razvoj novih životnih navika i obrazaca ponašanja te smanjenje ranjivosti, čime se doprinosi poboljšanju funkcionalne autonomije bolesnika, ostvarenju životnih ciljeva i kvaliteti života te sprječavanju recidiva.
Tijekom uvođenja liječenja preporučuje se svakodnevno izdavanje buprenorfina. Kasnije, nakon stabilizacije, bolesniku se može dati zaliha lijeka dovoljna za nekoliko dana liječenja.

Doziranje koje nije svakodnevno

HALMED
30 - 07 - 2026
ODOBRENO

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 niti jednog dana 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 (medicinski vođeno postupno ukidanje doze)
Prije početka liječenja buprenorfinom, potrebno je s bolesnikom dogovoriti strategiju liječenja, uključujući trajanje liječenja i ciljeve liječenja.
Poremećaj uzimanja opioida kronični je poremećaj, često povezan s psihijatrijskim komorbiditetima (tj. dualni poremećaji) i drugim ranjivostima koje pridonose povećanom riziku od recidiva. Liječenje treba provoditi onoliko dugo koliko je potrebno (od nekoliko mjeseci do nekoliko godina) kako bi se omogućili remisija i oporavak. Trajanje održavajuće terapije treba odrediti individualno prije donošenja odluke o postupnom smanjenju doze i prekidu liječenja buprenorfinom u okviru zajedničkog donošenja odluka.
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, tijekom najmanje nekoliko mjeseci, uz povremene ponovne procjene kako je prethodno opisano, kako bi se osiguralo da bolesnik ostane stabilan te spriječio recidiv i/ili prijenos ovisnosti.
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. Kako bi se izbjegli simptomi ustezanja i potencijalni povratak nedozvoljenoj uporabi droga, doza buprenorfina može se postupno smanjivati tijekom vremena u povoljnim slučajevima, sve dok se liječenje ne prekine. 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.
Dostupnost različitih jačina sublingvalnih tableta omogućuje postupno smanjivanje doze.
Bolesnike treba pratiti nakon prekida liječenja buprenorfinom zbog moguće pojave recidiva.

<u>Posebne skupine bolesnika</u>

Bolesnici starije životne dobi
Sigurnost i djelotvornost primjene buprenorfina u bolesnika starijih od 65 godina nisu utvrđene. 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.
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 neznatno 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. Bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili znakovi i simptomi toksičnosti ili predoziranja uzrokovani povišenim razinama buprenorfina.
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

HALMED
30 - 07 - 2026
ODOBRENO

primjene ponovljenih doza, Buprenorfin Sandoz se ne smije koristiti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3. i 5.2.).
Bolesnici pozitivni na virusni hepatitis, oni koji istodobno uzimaju druge lijekove (vidjeti dio 4.5.) i/ili imaju postojeće oštećenje jetre, izloženi su većem riziku od ubrzanog oštećenja jetre. Prije početka liječenja preporučuju se početne pretrage funkcije jetre te dokumentiranje statusa virusnog hepatitisa. Preporučuje se redovito praćenje funkcije jetre (vidjeti dio 4.4.).

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
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 nedostatnih podataka o primjeni u adolescenata (u dobi od 15-17 godina), ovu dobnu skupinu bolesnika treba osobito pažljivo nadzirati 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 potpuno 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 buprenorfin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- primjena u djece mlađe od 15 godina.
- teška respiratorna insuficijencija
- teška insuficijencija jetre
- akutni alkoholizam ili *delirium tremens*
- kombinacija s naltreksonom ili nalmefenom (vidjeti dio 4.5.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ovaj lijek je namijenjen isključivo 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.

Također se preporučuje da liječenje propisuje onaj liječnik koji osigurava sveobuhvatno zbrinjavanje bolesnika ovisnih o opioidima.

HALMED
30 - 07 - 2026
ODOBRENO

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, širenje virusnih infekcija koje se prenose krvlju ili lokaliziranih i sistemskih infekcija, 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 do takve zlouporabe može doći ako bolesnik izravno distribuira lijek u nedopuštene svrhe ili ako se lijek ne zaštiti od krađe.
U slučajevima intravenske zlouporabe, prijavljene su lokalne reakcije, ponekad septične (apsces, celulitis), potencijalno teški akutni hepatitis te 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 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 prosljeđivanja lijeka u nedopuštene svrhe, liječnici moraju poduzeti odgovarajuće mjere opreza pri propisivanju i izdavanju buprenorfina, kao što su izbjegavanje propisivanja višestrukih doza lijeka na početku liječenja te praćenje bolesnika i kliničko nadziranje u skladu s potrebama bolesnika.

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 indikacijama i načinom primjene. Smrtni slučajevi također su prijavljeni vezano uz istodobnu primjenu buprenorfina i drugih depresora središnjeg živčanog sustava, kao što su alkohol i drugi opioidi. 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 može uzrokovati tešku, potencijalno po život opasnu depresiju disanja u djece i osoba koje nisu ovisne o opioidima u slučaju nehotičnog ili hotimičnog uzimanja. 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.

Depresija središnjeg živčanog sustava
Buprenorfin može uzrokovati omamljenost, osobito ako se uzme 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 sedativima 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

HALMED
30 - 07 - 2026
ODOBRENO

učinkovitu dozu sedativa, a trajanje liječenja treba biti što je moguće kraće. Bolesnike treba pomno pratiti kako bi se uočili mogući znakovi i simptomi 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 serotoninskog sindroma mogu uključivati promjene mentalnog statusa, autonomnu nestabilnost, neuromuskularne 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

Tolerancija i poremećaj uporabe opioida (zlouporaba i 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 manjoj mjeri od potpunog agonista (npr. morfin).
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. 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 je potrebno pratiti kako bi se uočili mogući znakovi 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.
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 oštećenja jetre ili može doprinijeti njenom oštećenju. 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 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 kako bi se uočili znakovi i simptomi toksičnosti ili predoziranja uzrokovani povišenim razinama buprenorfina.

HALMED
30 - 07 - 2026
ODOBRENO

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.).

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 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 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 očiti (vidjeti dio 4.2.).
Simptomi ustezanja također 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 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
Budući da se 30% primijenjene doze buprenorfina eliminira putem bubrega, u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega eliminacija bubrezima može biti produljena. Metaboliti buprenorfina se akumuliraju u bolesnika sa zatajivanjem 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.).

Elektrofiziologija srca
U sljedećim je slučajevima potrebna osobito pažljiva medicinska kontrola:

-bolesnici s utvrđenim ili sumnjivim promjenama na EKG-u (produljenje QT intervala na EKG-u ili poremećaj elektrolita, osobito manjak kalija (hipokalijemija);
-klinički značajno smanjena srčana frekvencija (bradikardija);
-liječenje određenim antiaritmicima (antiaritmici klase I i III).

Opća upozorenja vezana za primjenu opioida
- Opioidi mogu izazvati ortostatsku hipotenziju.
- Opioidi mogu povisiti tlak cerebrospinalne tekućine, 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 te u bolesnika koji imaju napadaje u povijesti bolesti.
- Mioza potaknuta opioidima, promjene razine svijesti ili promjene u percepciji boli kao simptoma bolesti mogu utjecati na procjenu bolesnika te otežati dijagnozu ili klinički tretman prateće bolesti.
- Potreban je oprez pri primjeni opioida u bolesnika s miksedemom, hipotireozom 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 intrakoledohalni 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.

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

HALMED
30 - 07 - 2026
ODOBRENO

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 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.

Kombinacije koje se ne preporučuju:
- ***Metadon*:** smanjenje učinka metadona kompetitivnim blokiranjem receptora s rizikom izazivanja sindroma ustezanja
- ***Opioidni analgetici*:** Postizanje adekvatne analgezije može biti otežano pri primjeni punog opioidnog agonista u bolesnika koji primaju buprenorfin. Također postoji rizik od predoziranja s punim agonistom, osobito kada se razine buprenorfina u plazmi smanjuju. Bolesnike koji trebaju analgeziju i liječenje ovisnosti o opioidima najbolje je zbrinjavati u okviru multidisciplinarnih timova koji uključuju specijaliste za bol i specijaliste za liječenje ovisnosti o opioidima.
- ***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. Potrebno je izbjegavati istodobno uzimanje buprenorfina i alkoholnih pića ili lijekova koji sadrže alkohol.

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni buprenorfina s:
- ***sedativima poput benzodiazepina ili srodnih lijekova*:** istodobna primjena opioida i sedativa kao što su benzodiazepini ili njima 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.).
- ***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.
- ***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 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. inhibitori proteaze kao što su ritonavir, nelfinavir ili indinavir ili azolni antimikotici, kao što su ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol ili posakonazol).

HALMED
30 - 07 - 2026
ODOBRENO

- ***induktorima CYP3A4*:** u kliničkoj studiji provedenoj na zdravim dobrovoljcima kombinacija buprenorfina s rifampicinom ili rifabutinom rezultirala je smanjenjem razine buprenorfina u plazmi od 70%, odnosno 35% te pojavom simptoma ustezanja kod 50% od 12 dobrovoljaca. Stoga se preporuča pomno praćenje bolesnika koji istodobno primaju buprenorfin i induktore enzima (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 aktitvnosti (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 pri kraju trudnoće, u bilo kojoj dozi, može uzrokovati sindrom ustezanja u novorođenčadi (koji se manifestira vrištanjem, slabim hranjenjem, poremećajima spavanja, 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. Stoga, 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.
Ženama koje primaju buprenorfin treba savjetovati da prate dojenče kako bi uočile moguću pojačanu 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 opiodima.
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 pri upravljanju vozilima ili rukovanju opasnim strojevima buprenorfin može negativno utjecati na njihovu sposobnost obavljanja takvih aktivnosti.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila
Najčešće zabilježene nuspojave u pivotalnim kliničkim ispitivanjima bile su konstipacija te simptomi koji su općenito povezani sa sindromom ustezanja (npr. nesanica, glavobolja, mučnina, hiperhidroza i bol).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave povezane s liječenjem buprenorfinom prikazane su u tablici u nastavku. Tablica se temelji na nuspojavama prijavljenima tijekom kliničkih ispitivanja i/ili praćenja nakon stavljanja lijeka u promet.

HALMED
30 - 07 - 2026
ODOBRENO

Učestalost nuspojava klasificirana je na sljedeći način: vrlo često (≥ 1/10), često (≥1/100 i <1/10), manje često (≥1/1000 i <1/100), rijetko (≥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, navedene su u kategoriji 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**	**Vrlo rijetko**	**Nepoznato**
Infekcije i infestacije	Infekcija	Bronhitis Gripa Faringitis Rinitis				
Poremećaji krvi i limfnog sustava		Limfadenopatija				
Poremećaji metabolizma i prehrane		Smanjenje apetita				
Psihijatriski 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 Vrtoglavica Hiperkinezija				
Poremećaji oka		Poremećaji lakrimacije Midrijaza				
Srčani poremećaji		Produžen QT interval na EKG-u Palpitacije				

HALMED
30 - 07 - 2026
ODOBRENO

Krvožilni poremećaji		Vazodilatacija Ortostatska hipotenzija				
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		Curenje nosa Kašalj Dispneja Zijevanje		Respiratorna depresija[1]	Bronhospazam	
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina Abdominalna bol	Konstipacija Dijareja Povraćanje Flatulencija Suha usta Dispepsija Poremećaji zuba				Zubni karijes
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Hiperhidroza	Osip				
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Artralgija Bol u leđima Bol u kostima Mišićni spazam Mialgija Bol u vratu				
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		Dismenoreja Leukoreja				
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Sindrom ustezanja	Astenija Bol u prsima Zimica Malaksalost Periferni edemi Vrućica				Sindrom ustezanja u novorođenčeta[2]
Poremećaji imunološkog sustava						Reakcija preosjetljivosti[3]
Poremećaji jetre						Povišene transaminaze, hepatitis, žutica[4]

HALMED
30 - 07 - 2026
ODOBRENO

Opis odabranih nuspojava
Slijedi sažetak izvješća o nuspojavama nakon stavljanja lijeka u promet koje se smatraju ozbiljnima 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 buprenorfin nije bio korišten 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 opioidi (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).
[2] U 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.).
[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 hepatitisa 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

Smatra se da buprenorfin ima relativno široku sigurnosnu granicu zbog toga što djeluje kao parcijalni agonist opioidnih receptora.

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 sedaciju, miozu, hipotenziju, mučninu i povraćanje.

Liječenje/Postupanje
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. Treba osigurati prohodnost dišnog puta te, ako je potrebno, asistiranu ili kontroliranu ventilaciju. Bolesnika treba premjestiti u ustanovu gdje postoji kompletna oprema za oživljavanje.
Ako bolesnik povraća, treba poduzeti potrebne mjere kako bi se spriječilo udisanje ispovraćanog sadržaja.

Preporučuje se uporaba antagonista opioida (npr. 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 dugotrajno djelovanje buprenorfina. Nalokson se može izlučiti brže od buprenorfina, što može dovesti do povrataka prethodno kontroliranih simptoma predoziranja buprenorfinom, tako da može biti potrebna trajna infuzija. Infuziju treba stalno titrirati u skladu s odgovorom bolesnika. Ako infuzija nije moguća, može postojati potreba za ponavljanjem doze naloksona.

HALMED
30 - 07 - 2026
ODOBRENO

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje ovisnosti o opioidima; ATK oznaka: N07BC01.

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

Zbog svog parcijalno agonističkog djelovanja, 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 i eliminacija
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 agonist sa slabom intrinzičkom aktivnošću.
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 sublingvalne tablete u zdravih ispitanika i u ispitanika s različitim stupnjevima oštećenja jetre.

Tablica 2. Učinak oštećenja funkcije jetre na farmakokinetičke parametre buprenorfina nakon primjene buprenorfina/naloksona (promjena u odnosu na zdrave ispitanike)

HALMED
30 - 07 - 2026
ODOBRENO

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 nakon primjene jedne doze od 2 mg.

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 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 ispitivanjima provedenim u miševa s farmakološkim dozama buprenorfina, zabilježena je atrofija i tubularna mineralizacija testisa u tretiranih životinja.

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.

HALMED
30 - 07 - 2026
ODOBRENO

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

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

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

30. srpnja 2026.

HALMED
30 - 07 - 2026
ODOBRENO