

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Subutex 0,4 mg sublingvalne tablete
Subutex 2 mg sublingvalne tablete
Subutex 8 mg sublingvalne tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 0,4 mg, 2 mg ili 8 mg buprenorfina u obliku buprenorfinklorida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Svaka Subutex 0,4 mg tableta sadrži 29,63 mg laktoza hidrata.

Svaka Subutex 2 mg tableta sadrži 47,94 mg laktoza hidrata.

Svaka Subutex 8 mg tableta sadrži 191,76 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sublingvalna tableta.

Subutex 0,4 mg tableta je bijela do kremasto bijela, ovalna plosnata tableta koso odrezanih rubova, dimenzija 8 mm x 4 mm, označena s „04“ na jednoj strani.

Subutex 2 mg tableta je bijela do kremasto bijela, ovalna plosnata tableta koso odrezanih rubova, dimenzija 10 mm x 5 mm, označena s „B2“ na jednoj strani.

Subutex 8 mg tableta je bijela do kremasto bijela, ovalna plosnata tableta koso odrezanih rubova, dimenzija 14 mm x 7 mm, označena s „B8“ na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Zamjensko 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 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, ali 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 potrebno je utvrditi o kojoj se vrsti ovisnosti o opioidima radi (tj. radi li se o ovisnosti o dugodjelujućim ili kratkodjelujućim opioidima), koliko je vremena proteklo od posljednjeg uzimanja opioida te stupanj ovisnosti o opioidima. Da bi se izbjeglo izazivanje sindroma ustezanja, buprenorfin treba uvesti 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 pokazuje blago do umjereno ustezanje).

Bolesnici ovisni o heroinu ili o kratkodjelujućim opioidima prvu dozu buprenorfina trebaju uzeti kada se pojave znakovi 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/dan prije početka liječenja buprenorfinom. Pri uvođenju buprenorfina u liječenje potrebno je na umu imati dug poluvijek eliminacije metadona. Prvu dozu buprenorfina treba uzeti tek kada se pojave znaci ustezanja, ali ne prije isteka 24 - 48 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 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 buprenorfinom, 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 buprenorfinom, 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 provesti 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 prekinuti. Dostupnost sublingvalnih tableta od 0,4 mg, 2 mg i 8 mg omogućava postupno snižavanje doze.

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

Posebne skupine bolesnika

Bolesnici starije životne dobi

Sigurnost i djelotvornost primjene buprenorfina u bolesnika starijih od 65 godina 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 u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Sistemska izloženost je granično povećana u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre, te stoga nije potrebna prilagodba doze u takvih bolesnika. No već 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.

Subutex sublingvalne tablete potrebno je koristiti s oprezom u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre te bi u tih bolesnika 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, Subutex se ne smije koristiti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3. i 5.2.).

Bolesnike treba redovito nadzirati radi otkrivanja 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, međutim, 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 buprenorfina u adolescenata (15-17 godina), ova dobna skupina bolesnika treba biti posebno nadzirana za vrijeme liječenja.

Način primjene

Subutex se primjenjuje sublingvalno.

Liječnik mora upozoriti bolesnike da je stavljanje tablete pod jezik jedini djelotvoran i siguran način primjene 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 Subutex, 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 preporučuje se isključivo za liječenje ovisnosti o opioidima.

Također se preporučuje da liječenje propisuje liječnik s iskustvom liječenja ovisnosti o opioidima, kako bi se osiguralo sveobuhvatno zbrinjavanje bolesnika.

Primjena u adolescenata

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

Pogrešna uporaba, zlouporaba i prosljeđivanje lijeka u nedopuštene svrhe

Buprenorfin se može pogrešno rabiti ili zloupotrijebiti na sličan način kao i drugi opioidi, zakoniti ili zabranjeni. Neki rizici pogrešne uporabe i zloupotrebe lijeka uključuju predoziranje, prenošenje virusnih ili lokaliziranih infekcija putem krvi, depresiju disanja i oštećenje funkcije jetre.

Zloupotrijeba 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 može pojaviti i ako bolesnik kojemu je lijek namijenjen izravno distribuira lijek za zabranjenu primjenu ili ako se lijek ne zaštiti od krađe.

U slučajevima intravenske zlorabe lijeka prijavljene su lokalne reakcije, ponekad septičke (apsces, celulitis), te potencijalno teški akutni hepatitis i 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 samoliječenjem opioidima, alkoholom ili drugim sedativnim hipnoticima poput benzodiazepina.

Da bi se smanjio rizik pogrešne uporabe, zlorabe lijeka i prosljeđivanja 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 klinički nadzor u skladu s potrebama bolesnika.

Respiratorna depresija

Prijavljeni su smrtni slučajevi uslijed 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 kod 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 čimbenicima rizika treba nadzirati i razmotriti snižavanje doze.

Buprenorfin u djece i osoba koje nisu ovisne o opioidima, a nemaju razvijenu 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 pogleda i dohvata djece 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 u spavanju (CAS) i hipoksemiju povezanu sa spavanjem. Primjena opioida povećava rizik od CAS-a, koji je ovisan o dozi. U bolesnika s CAS-om, 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, anksiolitici, sedativi ili hipnotici) (vidjeti dijelove 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 Subutex i drugih serotonergičkih lijekova kao što su MAO inhibitori, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) ili triciklički antidepressivi mogu dovesti do serotoninskog sindroma, koji može biti opasan po život (vidjeti dio 4.5).

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

Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promjene mentalnog statusa, autonomnu nestabilnost, neuromišićne poremećaje i/ili gastrointestinalne simptome.

U slučaju sumnje na serotoninski sindrom, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prekid liječenja, ovisno o težini simptoma.

Tolerancija i poremećaj uporabe opioida (zlorporaba 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. Zlorporaba 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/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 zbog 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.

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

Hepatitis i oštećenja jetre

Prijavljeni su slučajevi ozbiljnog akutnog oštećenja jetre u kontekstu zlorporabe, pogotovo intravenskim putem (vidjeti dio 4.8.). Ova oštećenja jetre uglavnom su uočena pri visokim dozama i mogu biti posljedica mitohondrijske toksičnosti. U mnogo slučajeva je prisutnost prethodno postojećeg oštećenja funkcije mitohondrija (genetske bolesti, abnormalnosti jetrenih enzima, infekcija virusom hepatitisa B ili C, zlorporaba 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 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 nedopuštenoj uporabi droga. Donese li se odluka o nastavku liječenja, potrebno je pažljivo pratiti funkciju jetre.

Izazivanje sindroma ustezanja opioida

Pri započinjanju liječenja buprenorfinom, liječnik mora biti svjestan parcijalnog agonističkog profila buprenorfina te da on može izazvati simptome ustezanja lijeka u bolesnika ovisnih o opioidima, osobito primijeni li se nakon manje od 6 sati od posljednje uporabe heroína ili drugog kratkodjelujućeg opioida, odnosno manje od 24-48 sati nakon primjene posljednje doze metadona (u skladu s dugim poluvijekom eliminacije metadona). Bolesnike je stoga potrebno strogo pratiti tijekom razdoblja prelaska s metadona na buprenorfin. Simptomi ustezanja lijeka također mogu biti povezani sa suboptimalnim doziranjem.

Da bi se izbjeglo izazivanje simptoma ustezanja, s primjenom buprenorfina treba započeti kad se pojave objektivni znaci umjerenog ustezanja (vidjeti dio 4.2.).

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. Objavljeni su slučajevi bronhospazma, angioedema i anafilaktičkog šoka. Anamnestički podatak o preosjetljivosti na buprenorfin kontraindikacija je 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 u jetri, razine buprenorfina u plazmi bile su povišene kod bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre. Bolesnike treba nadzirati radi uočavanja znakova i simptoma toksičnosti ili predoziranja uzrokovanih povišenim razinama buprenorfina. Buprenorfin se treba davati s oprezom bolesnicima 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 relativno mali udio buprenorfina (30%) eliminira putem bubrega, u pravilu nema potrebe za prilagodbom doze ovisno o funkciji bubrega. Metaboliti buprenorfina se akumuliraju u pacijenata sa zatajivanjem bubrega. Stoga je 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 povišiti 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 inducirana opioidima, promjene razine svijesti ili promjene u percepciji boli kao simptom bolesti mogu utjecati na procjenu stanja bolesnika ili otežati dijagnozu ili klinički tretman prateće bolesti.
- Potreban je oprez pri primjeni opioida u bolesnika s miksedemom, 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 intra-koleđokalni tlak i stoga je potreban oprez u bolesnika s disfunkcijom

- bilijarnog trakta.
- Potrebno je oprez kod primjene opioda u bolesnika starije životne dobi i onih slabijeg fizičkog stanja.

Učinak na doping test

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

Pomoćne tvari

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 dozi, 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 opioda 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.

Potrebno je oprez pri istodobnoj primjeni buprenorfina sa:

- **sedativima poput benzodiazepina ili srodnih lijekova:** istodobna primjena opioda i sedativa kao što su benzodiazepini ili njima srodni lijekovi povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresijskog učinka na SŽS. Potrebno je ograničiti doze i trajanje istodobne primjene (vidjeti dio 4.4). Bolesnike je potrebno upozoriti da je iznimno opasno samoinicijativno uzimati nepropisane benzodiazepine tijekom uzimanja ovog lijeka, te da uzimaju benzodiazepine zajedno s ovim lijekom, ako im je isto propisao liječnik, isključivo prema njegovim uputama (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 opioda (analgetici i antitusici), određenim antidepresivima, sedativnim antagonistima H₁-receptora, 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 radu sa strojevima.

Dodatno, barbiturati mogu povećati rizik od pojave respiratorne depresije.

- **serotonergičkim lijekovima** kao što su MAO inhibitori, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) ili triciklički antidepresivi zbog povećanog rizika od serotoninskog sindroma, koji može biti opasan 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 70%) i AUC (područje ispod krivulje) (za 50%) buprenorfina i, u manjoj mjeri, norbuprenorfina. Bolesnike koji primaju Subutex potrebno je pažljivo nadzirati, jer u njih može biti potrebno sniziti dozu Subutexa ako se kombinira s potentnim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze poput ritonavira, nelfinavira ili indinavira, ili azolni antifungici 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 pokazuje smanjenje od 70% odnosno 35% razine buprenorfina u plazmi i pojavu simptoma ustezanja kod 50% od 12 dobrovoljaca. Stoga se preporučuje pomno pratiti bolesnike koji primaju buprenorfin istovremeno s induktorima CYP3A4 (npr. fenobarbital, karbamazepin, fenitoin, rifampicin) te će dozu buprenorfina ili induktora CYP3A4 možda biti potrebno prilagoditi u skladu s tim.
- 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

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 od 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 monitoring tijekom prvih postnatalnih dana.

Dojenje

Vrlo male količine buprenorfina i njegovog metabolita prelaze u majčino mlijeko. Te količine nisu dovoljne za sprječavanje sindroma ustezanja u dojenčadi, koji može biti odgođen. 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 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 okotu (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 i 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 navedene radnje izvoditi uz oprez.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene nuspojave one su povezane sa simptomima ustezanja (npr. insomnija, glavobolja, mučnina i hiperhidroza).

Tablični prikaz nuspojava

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

Također obuhvaća najčešće nuspojave prijavljene u globalnoj bazi sigurnosnih podataka nositelja odobrenja 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 kliničkih ispitivanja stavljene su pod kategoriju učestalosti 'nepoznato'.

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: Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima i/ili tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet, navedene prema organskim sustavima						
Klasa organskog sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo 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 Parestezije 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, Bol u abdomenu	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		Mialgija Mišićni spazam 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 i žuči						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 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.).

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 osipe, urtikariju i svrbež. Objavljeni su slučajevi bronhospazma, respiratorne depresije, angioedema i anafilaktičkog šoka.

⁴ Povećanje jetrenih transaminaza i hepatitisa sa žuticom koji su se uglavnom povoljno riješili (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 se traži 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 provesti mjere sprečavanja udisanja ispovraćenog sadržaja.

Preporučuje se uporaba antagonista opioda 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 brže izlučiti od buprenorfina, što može dovesti do povrataka prethodno kontroliranih simptoma predoziranja buprenorfinom, tako da je neophodna trajna infuzija. Ako infuzija nije moguća, može biti potrebno ponavljanje doze naloksona.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Zbog svog parcijalno agonističkog/antagonističkog djelovanja, buprenorfin ima širok raspon sigurnosti što smanjuje njegove depresorne 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 primjena ovog lijeka peroralnim putem nije prikladna.

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 raspodjele. Poluvrijeme iznosi 2 do 5 sati.

Biotransformacija

Buprenorfin se metabolizira oksidativnim putem 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 agonist μ receptora sa slabom intrinzičkom aktivnošću.

Eliminacija

Eliminacija buprenorfina je dvo- ili tro-eksponencijalna, s dugom fazom terminalne eliminacije od 20 do 25 sati, dijelom produljene zbog ponovne apsorpcije buprenorfina nakon intestinalne hidrolize konjugiranog derivata, a dijelom uslijed velike lipofilnosti molekule buprenorfina. Srednji poluvijek eliminacije u plazmi iznosi 32 sata.

Buprenorfin se nakon ekskrecije glukurokonjugiranih metabolita putem žuči odstranjuje fecesom (70%), dok se ostatak izlučuje mokraćom.

Posebne skupine bolesnika:

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

Učinak oštećenja jetrene funkcije 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/naloksona (promjena u odnosu na zdrave osobe)			
PK 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}	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 kod 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 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 u štakora i kunića dopuštaju zaključak 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 uslijed otežanog okota 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

laktoza hidrat,
manitol,

kukuruzni škrob,
povidon K30,
citratna kiselina,
natrijev citrat,
magnezijev stearat.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

7 x 1 tableta u najlon/aluminij/uPVC/aluminij perforiranom blisteru s jediničnim dozama.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Subutex 0,4 mg sublingvalne tablete: HR-H-248963307

Subutex 2 mg sublingvalne tablete: HR-H-445451077

Subutex 8 mg sublingvalne tablete: HR-H-972538274

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja : 03.03.2008.

Datum posljednje obnove odobrenja: 08.02.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

09.06.2025.