**SAŽETAK** **KARAKTERISTIKA LIJEKA**

**1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA**

§▲ BUPRENORFIN ALKALOID

2 mg sublingvalne tablete

8 mg sublingvalne tablete

*buprenorfin*

**2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

BUPRENORFIN ALKALOID 2 mg sublingvalne tablete

Jedna sublingvalna tableta sadrži 2 mg buprenorfina (2,16 mg u obliku buprenorfin-hidrohlorida).

Pomoćna supstanca sa poznatim djelovanjem: laktoza, monohidrat.

BUPRENORFIN ALKALOID 8 mg sublingvalne tablete

Jedna sublingvalna tableta sadrži 8 mg buprenorfina (8,64 mg u obliku buprenorfin-hidrohlorida).

Pomoćna supstanca sa poznatim djelovanjem: laktoza, monohidrat.

Za potpuni sastav pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

**3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Sublingvalna tableta.

BUPRENORFIN ALKALOID, 2 mg, sublingvalne tablete

Bijele, okrugle, bikonveksne neobložene tablete sa utisnutim „2” na jednoj strani i oznakom „🡪” na drugoj strani.

BUPRENORFIN ALKALOID, 8 mg, sublingvalne tablete

Bijele, okrugle, bikonveksne neobložene tablete sa utisnutim „8” na jednoj strani i oznakom „🡪” na drugoj strani.

**4. KLINIČKI PODACI**

**4.1. Terapijske indikacije**

Bupenorfin primijenjen sublingvalno je indikovan u terapiji odvikavanja kao supstituciona terapija kod pacijenata sa zavisnošću na opioide, u okviru medicinske, psihološke i socijalne terapije.

**4.2. Doziranje i način upotrebe**

Doziranje

Liječenje buprenorfinom je namijenjeno odraslim pacijentima i adolescentima koji imaju 16 godina ili više, a koji dobrovoljno pristupaju liječenju opioidne zavisnosti.

*Mjere opreza koje treba preduzeti prije početka uzimanja ovog lijeka*

Prije početka liječenja, neophodno je da ljekari uzmu u obzir da buprenorfin ima parcijalno agonističko djelovanje na opioidne receptore, što može izazvati apstinencijalni sindrom kod pacijenata zavisnih od opioida i treba uzeti u obzir tip opioidne zavisnosti (dugodjelujući ili kratkodjelujući opioidi), vrijeme od posljednjeg uzimanja opioida i stepen opioidne zavisnosti. Da bi se spriječilo izazivanje apstinencijalnog sindroma, liječenje buprenorfinom treba započeti kada se pojave prvi objektivni i jasni znaci apstinencijalnog sindroma (prikazani npr.sa vrijednošću koja ukazuje na blage do umjerene znake povlačenja na validiranoj Kliničkoj ljestvici opioidne apstinencije Clinical Opioid Withdrawal Scale, (COWS)).

* **Za pacijente zavisne od heroina ili kratkodjelujućih opioida:** prva doza buprenorfina se daje kada se pojave objektivni znaci apstincije, ali ne ranije od šest sati nakon zadnje uzetog opioida.
* **Za pacijente koji primaju metadon**: prije početka terapije buprenorfinom, doza metadona se treba smanjiti na maksimalno 30 mg dnevno. Buprenorfin može izazvati apstinencijski simptome kod pacijenata koji su razvili zavisnost na metadon. Prva doza buprenorfina se daje samo kada se pojave objektivni znaci apstinencije i generalno ne ranije od 24 sata nakon što je pacijent uzeo zadnju dozu metadona, zbog dugog poluvremena eliminacije metadona.

Prije početka terapije burenorfinom neophodno je odrediti osnovne vrijednosti funkcije jetre i dokumentovanje statusa virusnog hepatitisa.

*Uvođenje liječenja*

Početna doza buprenorfina je od 0,8 mg do 4 mg, primijenjena kao pojedinačna dnevna doza.

*Prilagođavanje doze i doza održavanja*

Doza buprenorfina se treba povećavati postepeno u skladu sa postignutim kliničkim efektom kod svakog pacijenta pojedinačno i ne treba preći maksimalnu pojedinačnu dnevnu dozu od 24 mg. Doza se titrira na osnovu ponovne procjene kliničkog i psihičkog statusa pacijenta.

*Smanjivanje doze i završetak terapije*

Nakon što je postignuto stabilno stanje pacijenta, doza buprenorfina se može postepeno smanjiti na nižu dozu održavanja, kada se to smatra prikladnim, da bi se kasnije kod nekih pacijenata liječenje moglo obustaviti.

Dostupnost sublingvalnih tablete buprenorfina u dozi od 2 mg i 8 mg, omogućava precizno titriranje doze ka nižim dozama. Pacijente je neophodno kontrolisati nakon završetka liječenja buprenorfinom zbog mogućeg relapsa.

Posebne populacije

*Stariji pacijenti*

Bezbjednost i efikasnost buprenorfina kod starijih pacijenata koji imaju preko 65 godina nije ustanovljena.

*Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre*

Pacijenti koji su pozitivni na virusni hepatitis, koji uzimaju istovremeno više lijekova i/ili imaju postojeću oštećenu funkciju jetre izloženi su riziku većeg oštećenja jetre. Pacijenti treba da budu praćeni za znake i simptome toksičnosti ili predoziranja izazvanih povećanim koncentracijama buprenorfina (pogledati dio 4.4). Buprenofin treba koristiti sa oprezom kod pacijenta sa insuficijencijom jetre (pogledati dio 5.2). Buprenorfin je kontraindikovan kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre (pogledati dio 4.3).

*Pacijenti sa oštećenom fukcijom bubrega*

Prilagođavanje doze buprenorfina obično nije potrebno kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega. Preporučuje se oprez pri doziranju pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega, koji mogu zahtijevati prilagođavanje doze (klirens kreatinina < 30 ml/min) (pogledati dio 5.2).

*Pedijatrijska populacija*

Buprenorfin je kontraindikovan kod djece mlađe od 16 godina (pogledati dio 4.3).

Način primjene

Lijek se primjenjuje sublingvalno. Ljekari su dužni da pacijente obavijeste da je sublingvalna primjena jedini efikasan i bezbjedan način primjene lijeka. Tabletu treba držati ispod jezika dok se ne rastopi, što se obično dešava u roku od pet do deset minuta.

**4.3. Kontraindikacije**

Buprenorfin je kontraindikovan kod:

- preosjetljivosti na buprenorfin ili bilo koju od pomoćnih supstanci ovog lijeka (navedeno u dijelu 6.1),

- djece mlađih od 16 godina,

- teška respiratorna insuficijencija,

- teška insuficijencija jetre,

- akutnog alkoholizma ili delirijum tremensa i

- dojenja.

**4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

Lijek BUPRENORFIN ALKALOID sublingvalne tablete su preporučene samo za liječenje zavisnosti od opioida. Pored toga, liječenje buprenorfinom treba da prepiše ljekar koji je u mogućnosti da obezbijedi i sprovede odgovarajuće sveobuhvatno zbrinjavanje pacijenta zavisnih od opioida.

Pogrešna upotreba, zloupotreba i nedozvoljena distribucija lijeka

Buprenorfin može biti pogrešno upotrebljen ili zloupotrebljen na način sličan kao i drugi opioidi, legalni ili zabranjeni. Neki rizici pogrešne upotrebe i zloupotrebe uključuju predoziranje, širenje virusnih infekcija putem intravenskog ubrizgavanja lijeka ili lokalizovanih infekcija, respiratorne depresije i oštećenje jetre. Pogrešna upotreba buprenorfina od strane nekog drugog osim pacijenta kome je lijek namijenjen predstavlja dodatni rizik pojave novih zavisnika koji koriste buprenorfin kao primarni narkotik, a može se pojaviti i ako se lijek distribuira za zabranjanjenu upotrebu direktno od strane pacijenta kome je lijek namijenjen ili ako lijek nije zaštićen od krađe.

Suboptimalno liječenje buprenorfinom može podstaći pogrešnu upotrebu lijeka od strane pacijenata, dovodeći do predoziranja ili prekida liječenja. Pacijent koji je subdoziran buprenorfinom može reagovati na nekontrolisane simptome apstinencije samoliječenjem opioidima, alkoholom ili drugim sedativnim hipnoticima poput benzodiazepina.

Da bi se smanjio rizik od pogrešne upotrebe, zloupotrebe lijeka i prosljeđivanja lijeka u nedozvoljene svrhe, ljekari moraju preduzeti odgovarajuće mjere opreza pri propisivanju i davanju buprenorfina, kao što su izbjegavanje propisivanja višestrukih količina lijeka na početku liječenja sprovodenje posjete pacijenata i klinički nadzor u skladu sa stepenom stabilnosti pacijenata.

Rizik od istovremene upotrebe anksiolitika kao što su benzodiazepini ili slični lijekovi

Istovremena primjena lijeka BUPRENORFIN ALKALOID i anksiolitika kao što su benzodiazepini ili slični lijekovi mogu dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome ili smrti. Zbog ovih rizika, istovremeno propisivanje sa ovim anksioliticima treba biti rezervisano za pacijente za koje druge vrste liječenja nisu moguće. Ako se donese odluka za istovremenu upotrebu lijeka BUPRENORFIN ALKALOID sa anksioliticima, tada je potrebno koristiti najmanju moguću efektivnu dozu, a dužina liječenja treba biti što je moguće kraća.

Pacijenti treba da budu praćeni obazrivo na znake i simptome respiratorne depresije i sedacije. Zbog svega navedenog, strogo je preporučljivo da se pacijenti i njegovi njegovatelji informišu i da budu svjesni postojanja ovih simptoma (pogledati dio 4.5).

Respiratorna depresija

Prijavljeni su smrtni slučajevi usljed respiratorne depresije, naročito kada buprenorfin se nije primjenjivao u skladu sa odobrenim indikacijama i načinom primjene i kada se buprenorfin primjenjivao istovremeno sa drugim depresorima kao što su alkohol ili drugi opioidi. Ako se buprenorfin primjenjuje kod osoba koje nisu zavisni od opioida i koje nisu razvile toleranciju na efekte opioida, moguća je pojava potencijalno fatalne respiratorne depresije. Ovaj lijek potrebno je primjenjivati uz oprez kod pacijenata sa respiratornom insuficijencijom (koji npr. boluju od hronične opstruktivne plućne bolesti, astme, plućnog srca, smanjenog kapaciteta pluća, hipoksije, hiperkapnije, postojeće depresije disanja ili kifoskolioze).

Buprenorfin može izazvati ozbiljne, moguće fatalne, respiratorne depresije kod djece i osoba koji nisu zavisnici, koji ga slučajno ili namjerno progutaju. Potrebno je zaštiti djecu i osobe koje nisu zavisnici od izloženosi lijeku.

Poremećaji disanja povezani sa spavanjem

Opioidi mogu da izazovu poremećaje disanja povezane sa spavanjem, uključujući centralnu apneju tokom spavanja (CSA) i hipoksemiju povezanu sa spavanjem. Upotreba opioida povećava rizik od CSA zavisno od doze. Kod pacijenata koji imaju CSA, treba razmisliti o smanjenju ukupne doze opioida.

CNS depresija

Buprenorfin može izazvati pospanost naročito kada se koristi sa alkoholom ili depresorima CNS (kao što su benzodiazepini, anksiolitici, sedativi ili hipnotici) (pogledati djelove 4.5 i 4.7).

Zavisnost

Buprenorfin je parcijalni agonista μ-opioidnih receptora i njegova hronična primjena dovodi do razvoja zavisnosti opioidnog tipa. Ispitivanja na životinjama, kao i kliničko iskustvo, pokazali su da buprenorfin može izazvati ovisnost, ali u manjoj mjeri nego potpunog agonista.

Nagli prekid liječenja se ne preporučuje jer može dovesti do nastanka apstinencijalnog sindroma koji može imati i odgođeni početak.

Hepatitis i oštećenja jetre

Slučajevi akutnog oštećenja jetre su prijavljeni kod opioidnih zavisnika u kliničkim ispitivanjima, ali i u postmarketinškim izvještajima neželjenih događaja. Vrste poremećaja su različite, od prolaznog asimptomatskog povećanja vrijednosti transaminaza jetre, do slučajeva citolitičkog hepatitisa, insuficijencije jetre, nekroze jetre, hepatorenalnog sindroma, hepatičke encefalopatije i smrti. U većem broju slučajeva postojeće ošećenje jetre u smislu povećanog nivoa jetrenih enzima u plazmi, genetske bolesti, infekcije sa hepatitis B ili C virusom, zloupotrebe alkohola, anoreksije, istovremene primjene hepatotoksičnih lijekova i primena lijekova putem injekcije mogu biti uzrok ili doprinijeti pogoršanju funkcije jetre. Svi navedeni faktori se moraju uzeti u obzir prije početka i tokom terapije buprenorfinom. Kada se javi sumnja na oštećenje funkcije jetre, neophodna je dalja biološka i etiološka evaluacija. Zavisno od rezultata, primjena lijeka se može obustaviti oprezno, kako bi se sprečili simptomi apstinencije i sprečio povratak na ilegalnu upotrebu droge. Ako se lečenje nastavi, jetrenu funkciju treba pažljivo nadgledati. Kod svih pacijenata koji su na terapiji buprenorfinom treba sprovesti testove funkcije jetre u redovnim intervalima.

Pojava apstinencijskog sindroma

Na početku liječenja buprenorfinom, ljekar treba da bude upoznat da je buprenorfin parcijalni agonista opioidnih receptora. Sublingvalno aplikovan buprenorfin može izazvati pojavu apstinencijskog sindroma kod zavisnika od opioida, naročito ako se primjeni prije nego što su efekti agonista koji su proizašli iz nedavne upotrebe ili zloupotrebe opioida nestanu. Da bi se izbeglo izazivanje apstinencije, uključivanje terapije je potrebno preduzeti kada su vidljivi objektivni znaci i simptomi umjerenog povlačenja (pogledati dio 4.2).

Serotoninski sindrom

Istovremena primjena lijeka BUPRENORFIN ALKALOID i drugih serotonergičnih lijekova, kao što su MAO inhibitori, selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI), inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI) ili triciklični antidepresivi mogu dovesti do serotoninskog sindroma, potencijalno životno ugrožavajućeg stanja ( pogledati dio 4.5).

Ako je klinički opravdana istovremena terapija sa drugim serotonergičkim agensima, savjetuje se pažljivo posmatranje pacijenta, posebno tokom započinjanja liječenja i povećanja doze.

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

Ako se sumnja na serotoninski sindrom, treba razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije u zavisnosti od težine simptoma.

Oštećenje funkcije jetre

Efekti oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku buprenorfina ocjenjivani su u postmarketinškom ispitivanju jednokratne doze. Obzirom na to da se buprenorfin intenzivno metaboliše u jetri, nivoi buprenorfina u plazmi bili su povišeni kod pacijenata sa umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre. Pacijente treba nadzirati radi uočavanja znakova i simptoma precipitirane obustave opioida, toksičnosti ili predoziranja uzrokovanih povišenim koncentrcijama buprenorfina. Buprenorfin se treba davati sa oprezom pacijentima sa umjerenim oštećenjem funkcije jetre (pogledati dijelove 4.3. i 5.2.). Primjena buprenorfina je kontraindikovana kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

Izlučivanje putem bubrega ima relativno mali udio (oko 30%) u ukupnom klirensu buprenorfina, generalno, nema potrebe za prilagođavanjem doze zasnovano na funkcije bubrega. Metaboliti buprenorfina se akumuliraju kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega. Zato je potreban oprez pri doziranju pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2.).

Primjena kod adolescenata

Zbog nedostatka podataka kod adolescenata (uzrasta od 16 do 18 godina), pacijente u ovoj uzrasnoj grupi treba pažljivije nadgledati tokom liječenja.

Opšte mjere opreza povezane sa upotrebom opioida

* Opioidi mogu izazvati ortostatsku hipotenziju kod ambulantno liječenih pacijenata.
* Opioidi mogu povećati pritisak cerebrospinalne tečnosti, što može uzrokovati epileptične napade, pa zato opiode treba koristiti oprezno kod pacijenata sa povredama glave, intrakranijalnim lezijama, drugim okolnostima gdje cerebrospinalni pritisak može biti povišen ili sa pojavom epileptičnih napada u anamnezi.
* Opioide treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa hipotenzijom, hipertrofijom prostate ili stenozom uretre.
* Mioza indukovana opioidima, promjene u nivou svijesti ili promjene u percepciji boli kao simptom bolesti mogu uticati na procjenu stanja pacijenta ili otežati dijagnozu ili klinički tretman prateće bolesti.
* Potreban je oprez pri primjeni opioida kod pacijenata sa miksedemom, hipotireoidizmom ili insuficijencijom kore nadbubrežne žlijezde (npr. Addisonova bolest).
* Opioidi povećavaju intrakoledohalni pritisak i zato je potreban oprez kod pacijenata sa disfunkcijom bilijarnog trakta.
* Potreban je oprez kod primjene opioida kod pacijenata starije životne dobi i onih slabijeg fizičkog stanja.

Ovaj lijek sadrži laktozu (pogledati dio 6.1). Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, totalnim nedostatkom laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebalo da uzimaju ovaj lijek.

**4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Buprenorfin se ne smije uzimati istovremeno sa:

* alkoholom ili lijekovima koji sadrže alkohol. Alkohol povećava sedativni efekat buprenorfina (pogledati dio 4.7).

Buprenorfin treba sa oprezom primjenjivati ako se primjenjuje istovremeno sa:

- anksioliticima kao što su benzodiazepini ili slični lijekovi: istovremena upotreba opioida sa ankioliticima kao što su benzodiazepini ili slični lijekovi povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresornog efekta na CNS. Doza i dužina trajanja istovremene upotrebe mora biti ograničena (pogledati dio 4.4),

- drugim depresorima centralnog nervnog sistema: drugim derivatima opioida (npr.: metadon, analgetici i antitusici), antidepresivima, sedativnim antagonistima histaminskih (H1) receptora, barbituratima, drugim anksioliticima osim benzodiazepina, neurolepticima, klonidinom i sličnim supstancama. Kombinacije ovih lijekova povećavaju depresiju centralnog nervnog sistema. Smanjen nivo pažnje može učiniti vožnju i korištenje mašina opasnim,

- opioidni analgetici: možda će biti teško postići odgovarajuću analgeziju kada se aplikuje totalni opioidni agonist kod pacijenata koji primaju buprenorfin. Takođe, postoji mogućnost predoziranja sa potpunim agonistom, naročito kada se pokušava prevazići parcijalni agonistički efekat buprenorfina ili kada nivoi buprenorfina u plazmi opadaju,

- naltrekson: naltrekson je antagonist opioida koji može blokirati farmakološko djelovanje buprenorfina. Kod pacijenta zavisnih od opioida koji su na terapiji buprenorfinom, naltrekson može uzrokovati iznenadnog poćetka produženih i intenzivnih simptoma apstinencije. Za pacijente koji su trenutno na terapiji naltreksonom, namjeravani terapetski efekti upotrebe buprenorfina mogu biti blokiran naltreksonom,

- CYP 3A4 inhibitori: u ispitivanju u kojem se ispitivala interakcija buprenorfina sa ketokonazolom (potentnim inhibitorom CYP3A4) došlo je do porasta Cmax i AUC buprenorfina (za približno 70%, odnosno 50%), a u manjoj mjeri metabolita norbuprenorfina. Pacijenti koji su na terapiji buprenorfinom treba da budu pažljivo kontrolisani, a možda će biti potrebno i smanjenje doze, ako istovremeno primaju CYP3A4 inhibitore (npr. inhibitore proteaze kao što su ritonavir, nelfinavir ili indinavir, ili azolni antimikotici kao što su ketokonazol i itrakonazola, ili makrolidni antibiotici),

- CYP 3A4 induktori: istovremena upotreba CYP3A4 induktora sa buprenorfinom može smanjiti plazmatske koncentracije buprenorfina, potencijalno dovodeći do suboptimalnog liječenja opioidne zavisnosti sa buprenorfinom. Preporučuje se da se pacijenti koji primaju buprenorfin pažljivo kontrolišu ukoliko istovremeno upotrebljavaju i neki od induktora enzima CYP3A4 (e.g. npr. fenobarbiton, karbamazepin, fenitoin ili rifampicin). Zbog toga može biti potrebno prilagođavanje doze buprenorfina ili CYP 3A4 induktora,

- inhibitorima monoaminooksidaze: zbog mogućeg pojačanja djelovanja opioida (na osnovu iskustva sa morfinom),

- serotonergični lijekovi, kao što su MAO inhibitori, selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI), inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI) ili triciklični antidepresivi, jer je rizik od serotoninskog sindroma, potencijalno po život opasnog stanja, povećan (pogledati dio 4.4).

**4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

*Trudnoća*

Nema odgovarajućih podataka za upotrebu buprenorfina u trudnoći. Buprenorfin se može koristiti tokom trudnoće samo ako potencijalna dobit prevazilazi potencijalni rizik za fetus.

Primjena buprenorfina pred kraj tudnoće, čak i ako je korišćen u kratkom vremenskom intervalu, može izazvati respiratornu depresiju kod novorođenčadi. Hronična primjena buprenofina, tokom posljednja tri mjeseca trudnoće, može uzrokovati pojavu apstinencijskog sindroma kod novorođenčeta (npr. hipertonija, neonatalni tremor, nenatalna agitacija, miklonus ili konvulzija). Ovaj sindrom je generalno odgođen od nekoliko sati do nekoliko dana nakon poroda.

Zbog dugog poluživota buprenorfina, treba uzeti u obzir neonatalno praćenje nekoliko dana pred kraj trudnoće da bi spriječili rizik od respiratorne depresije ili apstinencijalnog sidroma novorođenčeta.

*Dojenje*

Buprenorfin i njegovi metaboliti se izlučuju u majčino mlijeko. Kod pacova je nađeno da buprenorfin smanjuje laktaciju. Zbog svega navedenog, dojenje treba prekinuti tokom liječenja buprenorfinom (pogledati dio 4.3).

**4.7. Uticaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rada na mašinama**

**§▲Opojna droga. Trigonik, lijek sa snažnim uticajem na psihofizičke sposobnosti (zabrana upravljanja motornim vozilima i mašinama).**

Buprenorfin ima umjereni utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama kada se primjenjuje kod pacijenata zavisnih od opioda. Buprenorfin može da izazove dremljivost, mamurluk ili otežano razmišljanje, naročito tokom uvođenja terapije ili prilagođovanja doze. Ako se uzima zajedno sa alkoholom ili depresorima centralnog nervnog sistema, vjerovatno je da će efekat biti izraženiji (pogledati dio 4.4. i 4.5). Zbog toga je pacijente koji uzimaju buprenorfin neophodno upozoriti da buprenorfin može uticati na njihovu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama te savjetovati da se navedene radnje izvode uz oprez.

**4.8. Neželjena djelovanja**

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešći simptomi koji se javljaju primjenom buprenorfina su oni koji su povezani sa simptomima apstinencije (npr. insomnia, glavobolja, mučnina i hiperhidroza) i bol.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sažetak tabele 1:

- neželjene reakcije prijavljene od pivot kliničkih studija. Učestalost mogućih neželjenih efekata prikazanih ispod je definisana na sljedeći način: vrlo često (≥1/10), često (≥1/100 do <1/10), povremeno (≥1/1000 do <1/100);

- najčešća neželjena djelovanja prijavljene tokom postmarketinškog praćenja. Uključeni su događaji koji se pojavljuju najmanje u procentu od 1% od strane zdravstvenih profesionalaca i koji su smatrani kao očekivani. Učestalost događaja koji nisu prijavljeni u pivot studijama ne mogu biti procjenjene i stavljene su pod kategoriju učestalosti 'nepoznato'.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabela 1: Neželjena djelovanja zabilježena u kliničkim ispitivanjima i/ili postmarketinškog iskustva navedene prema sistemima organa** | | | | |
| ***Klasifikacija sistema organa*** | **Vrlo često (≥1/10)** | **Često (≥1/100 do <1/10)** | **Povremeno (≥1/1000 do <1/100)** | **Nepoznato** |
| Infekcije i infestacije |  | Bronhitis  Infekcija  Grip  Faringitis  Rinitis |  |  |
| Poremećaji krvi i limfnog sistema |  | Limfadenopatija |  |  |
| Poremećaji metabolizma i ishrane |  | Smanjen apetit |  |  |
| Psihijatrijski poremećaji | Insomnija | Uznemirenost  Anksioznost  Depresija  Neprijateljsko ponašanje  Nervoza  Paranoja  Neoubičajeno razmišljanje |  | Zavisnost od lijekova |
| Poremećaji nervnog sistema | Glavobolja | Vrtoglavica  Hipertonija  Migrena  Parastezija  Somnolencija  Sinkopa  Tremor |  |  |
| Poremećaji oka |  | Poremećaj suzenja  Midrijaza |  |  |
| Kardiološki poremećaji |  | Palpitacije |  |  |
| Vaskularni poremećaji |  | Vazodilatacija |  |  |
| Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji |  | Kašalj  Dispneja  Zijevanje | Respiratorna depresija |  |
| Gastrointestinalni poremećaji | Mučnina | Abdominalni bol  Konstipacija  Dijareja  Suva usta  Dispepsija  Gastrointestinalni poremećaji  Flatulencija  Poremećaj zuba  Povraćanje |  |  |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | Hiperhidroza | Osip |  |  |
| Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva |  | Artralgija  Bol u leđima  Bol u kostima  Spazmi mišića  Mialgija  Bol u vratu |  |  |
| Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki |  | Dismenoreja |  |  |
| Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene | Sindrom apstinecije  Bol | Astenija  Bol u grudima  Drhtavica  Slabost  Periferni edem  Pireksija |  | Neonatalni sindrom apstinencije |

Opis odabranih neželjenih dejstava

Slijedi sažetak drugih postmarketinških prijava neželjenih događaja koji su smatrani ozbiljni ili na drugi način vrijedni pomena:

- U slučaju intravenske zloupotrebe, prijavljene su lokalne reakcije, ponekad septičke (absces, celulitis), i potencijalno ozbiljan akutni hepatitis i druge infekcije poput pneumonija, endokarditis (pogledati dio 4.4).

- Kod pacijenata sa izraženom zavisnošću od opioida, početna primjena buprenorfina može ubrzati pojavu apstinencijskog sindroma, koji je sličan onom povezanim sa primjenom naloksona.

- Najčešći znaci i simptomi hipersenzitivnosti uključuju osip, urtikariju i pruritis.Takođe su prijavljeni slučajevi bronhospazma, angioedema i anafilaktičkog šoka (pogledati dio 4.3).

- Pojavili su se povećanje vrijednosti transaminaze, hepatitis, akutni hepatitis, citolitički hepatitis, žutica, hepatorenalni sindrom, hepatička encefalopatija i hepatička nekroza (pogledati dio 4.4),

- Neonatalni sindrom apstinencije je bio prijavljen među novorođenčadima žena koje su primale buprenorfin tokom trudnoće. Sindrom je vjerovatno bio blaži nego onaj koji se viđa kod potpunih µ-opioidnih agonista i može biti odgođenog početka. Priroda sindroma može biti raznolika u zavisnosti od istorije zavisnosti majke (pogledati dio 4.6).

- Halucinacije, ortostatska hipotenzija, urinarna retencija i vertigo su prijavljeni.

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profile lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijavljivanja sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

* putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
* putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekve: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mlađenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

**4.9. Predozoranje**

Simptomi

Respiratorna depresija, kao rezultat depresije centralnog nervnog sistema. je glavni simptom u slučaju predoziranja koji zahtijeva intervenciju jer može dovesti do respiratorni zastoj i smrt. Preliminarni simptomi predoziranja takođe može uključivati somnolenciju, ambliopiju, miozu, hipotenziju, nauzeju, povraćanje i/ili govorne poremećaje.

*Liječenje*

Neophodno je sprovesti opšte suportivne mjere, uključujući detaljno praćenje respiratornog i kardiovaskularnog statusa pacijenta. Potrebno je uvesti simptomatsko liječenje respiratorne depresije, a zatim sprovesti standardnim mjerama intenzivne njege pacijenta. Potrebno je osigurati prohodnost disajnih puteva kao i asistiranu ili kontrolisanu ventilaciju. Pacijenta treba smjestiti u ustanove gdje je dostupna kompletna oprema za reanimacija. Preporučena je primjena antagonista opioidnih receptora (npr.: naloksona), bez obzira na njegovom umjerenom efektu na uklanjanje respiratornih simptoma izazvanih buprenorfinom u poređenju sa njegovu efikasnost na punim opioidnim agonistima.

Dugotrajno djelovanja buprenorfina treba uzeti u obzir prilikom određivanja trajanja terapije potrebne da se neutrališe predoziranje. Nalokson se može eliminisati brže od buprenorfina, omogućavajući povratak prethodno kontrolisanih simptoma predoziranja buprenorfinom.

**5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE**

**5.1. Farmakodinamičke karakteristike**

*Farmakoterapijska grupa*: Drugi lijekovi koji deluju na nervni sistem; Lijek u tretmanu zavisnosti od opioida

*Oznaka Anatomsko terapijske klasifikacije (ATC)*: N07BC01

Mehanizam djelovanja

Buprenorfin je opioidni parcijalni agonist/antagonist koji se vezuje za opioidnih μ (mi) i κ (kapa) receptore u mozgu. Njegova djelotvornost u terapiji opioidnog održavanja se zasniva na sporom reverzibilnom vezivanju sa μ receptorima, u toku dužeg perioda, čime smanjuje potrebu pacijenata za opioidima.

Klinička efikasnost i bezbjednost

U kliničko-farmakološkim ispitivanjima kod lica zavisnih od opijata dokazano je da buprenorfin ispoljava plato efekat u brojnim parametrima, uključujući postizanje dobrog raspoloženja, osjećaja dobre efikasnosti lijeka i respiratorne depresije.

**5.2. Farmakokinetičke karakteristike**

*Apsorpcija*

Buprenorfin nakon *per os* primjene podliježe metabolizmu prvog prolaza u jetri, reakcijama N-dealkilacije i glukurokonjungaciji u tankom crijevu. Iz tog razloga *per os* primjena buprenorfina je neprihvatljiva.

Maksimalne koncentracije lijeka u plazmi nakon sublingvalne primjene postižu se nakon 90 minuta, a maksimalni odnos između doze lijeka i koncentracije je linearan pri primjeni doza između 2 mg i 16 mg.

*Distribucija*

Apsorpcija buprenorfina je praćena brzom distribucijom i vremenom poluživota od dva sata do pet sati.

*Biotransformacija i eliminacija*

Buprenorfin se oksidativno metaboliše sa 14-N-dealkilacijom pomoću citohroma P4503A4 u N-dealkilbuprenorfin (takođe poznat kao norbuprenorfin) i konjugacijom sa glukuronskom kiselinom primarne molekule i dealkilizovanog metabolita. Norbuprenorfin je agonist μ (mi) receptora sa slabom intrizičkom aktivnošću.

Eliminacija buprenorfina je dvoeksponencijalna i trieksponencijalna, što dovodi do dugog terminalnog vremena eliminacije od 20 do 25 sati, dijelom zbog reapsorpcije buprenorfina nakon intestinalne hidrolize konjugovanog metabolita, a dijelom i zbog velike liposolubilnosti lijeka.

Buprenorfin se primarno izlučuje u obliku konjugovanih glukuronidnih metabolita putem fecesa bilijarnom ekskrecijom (70%), a ostatak lijeka se eliminiše urinom.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Efekat oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku buprenorfina i naloksona procijenjen je u postmarketinškoj studiji. 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 kod zdravih osoba i kod osoba sa različitim stepenima oštećenja jetre.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabela 2. Efekat 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** | | | |
| Cmax | Povećanje 1.2 puta | Povećanje 1.1 puta | Povećanje 1.7 puta |
| AUClast | Slično kontrolnoj grupi | Povećanje 1.6 puta | Povećanje 2.8 puta |

Uopšteno govoreći, izloženost bupronorfinu u plazmi povećala se otprilike 3 puta kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

**5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Akutna toksičnost buprenorfina je određena kod miševa i pacova posle oralne i parenteralne primjene. Medijana letalne doze (LD50) kod miševi je bila 26 mg/kg, 94 mg/kg i 261 mg/kg za intravensku, intraperitonealnu i oralna primjena, soodvetno. LD50 kod pacova bili su 35 mg/kg, 243 mg/kg i 600 mg/kg za intraensku, intraperitonealnu u oralnu primjenu, soodvetno.

Tokom ispitivanja kontinuirane primjene buprenorfina kod kunića (subkutano, tokom mjesec dana), rezus majmuna (peroralno, tokom mjesec dana) i kod pacova, odnosno pavijana (intramuskularno, tokom šest mjeseci) buprenorfin je pokazao slabu tkivnu toksičnost i neznatna odstupanja u biohemijskim parametrima.

Iz teratoloških ispitivanja sprovedenim na pacovima i zečevima nije dokazano da buprenorfin ima embriotoksično ili teratogeno dejstvo, te da nema znatno dejstvo na prestanak dojenja mladunčeta. Nije dokazan nepovoljan uticaj buprenorfina na fertilitet i generalnu reproduktivnu funkciju kod pacova, iako je kod primjene najviših doza (5 mg/kg/dan intramuskularno) kod majki ustanovljen otežan porođaj i povećana neonatalna smrtnost.

Kod pasa koji su tokom 52 sedmice primali buprenorfin peroralno u dozi od 75/kg/dan dokumentovana je minimalna do srednje izražena hiperplazija žučnih vodova udružena sa peribilijarnom fibrozom.

**6. FARMACEUTSKI PODACI**

**6.1. Spisak pomoćnih supstanci**

Laktoza, monohidrat;

Manitol;

Skrob, kukuruzni;

Limunska kiselina, bezvodna;

Natrijum-citrat;

Povidon K30;

Natrijum-stearilfumarat.

**6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

**6.3. Rok trajanja**

2 (dvije) godine.

**6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek treba čuvati na temperaturi do 25°C.

Lijek se čuva u originalnom pakovanju, zaštićen od svjetlosti i vlage.

**6.5.Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera**

Sublingvalne tablete su pakovane u blister pakovanju (PVC/Al folija) koji sadrži 7 tableta.

Kartonska kutija sadrži 7 tableta (1 blister) ili 28 tableta (4 blistera) uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

**6.6. Upustva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Nema posebnih zahtjeva.

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

**6.7. Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

**7. PROIZVOĐAČ**

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br.12

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

**Proizvođač gotovog lijeka**

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br.12

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

**Nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet**

ALKALOID d.o.o. Sarajevo,

Isevića sokak 6, Sarajevo

Bosna i Hercegovina

**8. DATUM I BROJ RJEŠENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

BUPRENORFIN ALKALOID 7 x 2 mg sublingvalna tableta: 04-07.3-2-4852/20 od 20.05.2021.

BUPRENORFIN ALKALOID 28 x 2 mg sublingvalna tableta: 04-07.3-2-4853/20 od 20.05.2021.

BUPRENORFIN ALKALOID 7 x 8 mg sublingvalna tableta: 04-07.3-2-4854/20 od 20.05.2021.

BUPRENORFIN ALKALOID 28 x 8 mg sublingvalna tableta: 04-07.3-2-4855/20 od 20.05.2021.

**9. DATUM REVIZIJE REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

Jul, 2022 g.