

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Buprenorphine Actavis, 2 mg, tabletki podjęzykowe
Buprenorphine Actavis, 8 mg, tabletki podjęzykowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki podjęzykowa zawiera 2 mg buprenorfiny (w postaci buprenorfiny chlorowodoru).
Substancja pomocnicza: każda tabletki zawiera 43,9 mg laktozy jednowodnej i 0,19 mg żółcieni pomarańczowej (E 110).

Każda tabletki podjęzykowa zawiera 8 mg buprenorfiny (w postaci buprenorfiny chlorowodoru).
Substancja pomocnicza: każda tabletki zawiera 175,6 mg laktozy jednowodnej i 0,76 mg żółcieni pomarańczowej (E 110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki podjęzykowa

2 mg: Niepowlekane, jasnopomarańczowe, 5 x 8 mm, owalne, obustronnie wypukłe tabletki oznaczone „B” po jednej stronie.

8 mg: Niepowlekane, jasnopomarańczowe, 7,35 x 13,35 mm, owalne, obustronnie wypukłe tabletki oznaczone „B” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych, w ramach leczenia farmakologicznego, społecznego i psychologicznego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi odbywać się pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zależności/uzależnienia od opioidów.

Leczenie buprenorfiną w postaci tabletek podjęzykowych jest przeznaczone dla dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 15 lat, którzy wyrazili zgodę na leczenie uzależnienia.

Rozpoczynając leczenie buprenorfiną, lekarz musi zdawać sobie sprawę z częściowego agonizmu buprenorfiny oraz że może ona wywołać objawy abstynencyjne u pacjentów uzależnionych od opioidów.

Buprenorfina wiąże się z receptorami opioidowymi μ i κ .

Produkt podaje się podjęzykowo. Lekarze muszą ostrzec pacjentów, że podanie podjęzykowe jest jedyną skuteczną i bezpieczną drogą podawania tego produktu leczniczego (patrz punkt 4.4). Tabletkę podjęzykową produktu leczniczego Buprenorphine Actavis umieszcza się pod językiem do całkowitego rozpuszczenia.

Tabletek nie należy połykać, kruszyć ani żuć.

Pacjenci dorośli

Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się wykonanie testów określających czynność wątroby i badania w kierunku wirusowego zapalenia wątroby. Pacjenci z dodatnim wynikiem w badaniu na wirusowe zapalenie wątroby, otrzymujący równocześnie produkty lecznicze (patrz punkt 4.5) i (lub) mający zaburzenia czynności wątroby, są narażeni na ryzyko przyspieszonego uszkodzenia wątroby. Zaleca się regularne monitorowanie czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Leczenie indukcyjne

Przed rozpoczęciem leczenia, należy rozważyć rodzaj zależności opioidowej (tzn. długo lub krótko działający opioid), czas od ostatniego użycia opioidu i stopień uzależnienia od opioidu. Aby uniknąć wywołania zespołu abstynencyjnego, leczenie buprenorfiną należy rozpocząć, gdy widoczne są objawy i wyraźne oznaki abstynencyjne.

Rozpoczynanie leczenia

Zalecana dawka początkowa wynosi od 0,8 mg do 4 mg buprenorfiny, podawana w dawce pojedynczej raz na dobę.

Dodatkowa dawka od 2 mg do 4 mg buprenorfiny może być podana pierwszego dnia w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta.

Pacjenci uzależnieni od narkotyków opioidowych, u których nie wystąpił zespół abstynencyjny

Na początku leczenia, jedną dawkę produktu Buprenorphine Actavis należy podać, gdy pojawią się pierwsze objawy abstynencyjne, ale nie wcześniej niż 6 godzin po ostatnim przyjęciu przez pacjenta opioidów (tj. heroina, krótko działające opioidy).

Pacjenci otrzymujący metadon

Przed rozpoczęciem leczenia buprenorfiną, dawkę metadonu należy zmniejszyć do maksymalnie 30 mg na dobę. Pierwszą dawkę buprenorfiny należy przyjąć, kiedy wystąpią objawy odstawienia, ale nie wcześniej niż 24 godziny po ostatnim przyjęciu metadonu przez pacjenta. Buprenorfina może wywołać objawy abstynencyjne u pacjentów uzależnionych od metadonu.

Dostosowanie dawki i dawka podtrzymująca

Dawkę buprenorfiny należy zwiększać stopniowo, dostosowując ją do działania klinicznego u indywidualnego pacjenta. Średnia dawka dobowo podtrzymująca wynosi 8 mg. Większość pacjentów nie wymaga dawek przekraczających 16 mg na dobę, niemniej jednak skuteczność i bezpieczeństwo buprenorfiny w tabletkach testowano w badaniach klinicznych w dawkach wynoszących do 24 mg. Dawkowanie dostosowuje się w zależności od oceny stanu klinicznego i psychologicznego pacjenta. Niezadowolająca stabilizacja chorego na dawce 16 mg może być związana z potencjalnym nieprawidłowym stosowaniem lub zaburzeniami psychicznymi. W takich przypadkach należy rozważyć alternatywne leczenie opioidami.

Przez początkowy okres leczenia, zaleca się codzienne wydawanie buprenorfiny. Dopiero po wyrównaniu stanu pacjenta, pacjenci godni zaufania mogą otrzymać zapas tabletek produktu Buprenorphine Actavis wystarczający na kilka dni leczenia. Zaleca się, aby ilość produktu leczniczego Buprenorphine Actavis była ograniczona do 7 dni lub zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

Dawkowanie mniejsze niż jeden raz na dobę

Po uzyskaniu zadowalającej stabilizacji, częstość dawkowania buprenorfiny można stopniowo zmniejszyć, podając co drugi dzień dawkę dwa razy większą do indywidualnie dobranej dawki dobowej. Na przykład pacjent ustabilizowany na dawce dobowej 8 mg może otrzymywać co drugi dzień dawkę 16 mg, bez podawania leku w pozostałych dniach. Nie mniej jednak dawka podana w ciągu jednego dnia nie powinna przekraczać 24 mg. U niektórych pacjentów po ustabilizowaniu pacjenta, częstość podawania buprenorfiny, częstość podawania buprenorfiny może być zmniejszona do 3 razy w tygodniu (np. w poniedziałek, środę i piątek). Dawka w poniedziałek i środę powinna być dwa razy większa od indywidualnie dobranej dawki, a dawka w piątek powinna być trzy razy większa od indywidualnie dobranej dawki, bez podawania dawki w pozostałych dniach. Niemniej jednak

dawka podana w ciągu jednego dnia nie powinna przekraczać 24 mg. U pacjentów wymagających dawki dobowej >8 mg na dobę, ten schemat dawkowania może nie być odpowiedni.

Zmniejszenie dawkowania i zakończenie leczenia

Po uzyskaniu zadowalającej stabilizacji, jeżeli pacjent wyraża zgodę, dawkowanie można stopniowo zmniejszyć, do mniejszej dawki podtrzymującej; w niektórych przypadkach leczenie można przerwać. Dostępność tabletek podjęzykowych w dawkach 2 mg i 8 mg umożliwia odpowiednie zmniejszanie dawkowania. Pacjentów należy monitorować po zakończeniu leczenia z powodu ryzyka nawrotu uzależnienia.

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak danych dotyczących pacjentów w podeszłym wieku

Dzieci i młodzież

Buprenorfina nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 15 lat z powodu braku danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Wpływ zaburzenia czynności wątroby na farmakokinetykę buprenorfiny nie jest znany. Ponieważ buprenorfina jest rozległe metabolizowana, należy oczekiwać, że stężenie buprenorfiny w osoczu u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności wątroby będzie większe. Farmakokinetyka buprenorfiny może być zmieniona u pacjentów z niewydolnością wątroby, dlatego zaleca się mniejsze dawki początkowe i ostrożne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek nie jest konieczna modyfikacja dawki buprenorfiny. Zaleca się ostrożne dawkowanie leku u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek ($Cl_{cr} < 30$ ml/min) (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na buprenorfinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ciężka niewydolność oddechowa.
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Ostre upojenie alkoholowe lub *delirium tremens*.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Buprenorfina w tabletkach podjęzykowych jest przeznaczona wyłącznie do leczenia uzależnienia od narkotyków opioidowych.

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania u młodzieży (w wieku 15-18 lat), buprenorfinę należy stosować z ostrożnością w tej grupie wiekowej.

Pacjentów należy ściśle monitorować podczas okresu zmiany z metadonu na buprenorfinę, ponieważ donoszono o objawach odstawienia.

Lekarz powinien rozważyć ryzyko nadużywania i nieprawidłowego stosowania (np. podania dożylnego) zwłaszcza na początku leczenia.

Odwrócenie zastosowania

Odwrócenie zastosowania to wprowadzanie buprenorfiny na nielegalny rynek przez pacjentów lub osoby, które uzyskują produkt leczniczy, okradając pacjentów lub apteki. To odwrócenie zastosowania może prowadzić do nowego uzależnienia, w którym buprenorfina jest głównym narkotykiem, wraz z ryzykiem przedawkowania, szerzenia chorób wirusowych przenoszonych przez krew, zakażenia

czynności oddechowej i uszkodzenia wątroby. Lekarz powinien rozważyć ryzyko odwrócenia zastosowania buprenorfiny przed przepisaniem buprenorfiny.

Ryzyko poważnych zdarzeń niepożądanych, takich jak przedawkowanie lub zaprzestanie leczenia, jest większe, gdy pacjent jest leczony buprenorfiną i kontynuuje samodzielne leczenie objawów abstynencyjnych opioidami, alkoholem lub innymi środkami uspokajająco-nasennymi (w szczególności benzodiazepinami).

Buprenorfina jest częściowym agonistą receptora opioidowego μ i jej przewlekłe podawanie prowadzi do uzależnienia typu opioidowego.

Objawy abstynencyjne

Rozpoczynając leczenie buprenorfiną, lekarz musi zdawać sobie sprawę z częściowego agonizmu buprenorfiny oraz że może ona wywołać objawy abstynencyjne u pacjentów uzależnionych od opioidów, zwłaszcza gdy jest podawana wcześniej niż 6 godzin po ostatniej dawce heroiny lub innego krótkodziałającego opioidu lub gdy jest podawana wcześniej niż 24 godziny po ostatniej dawce metadonu (patrz punkt 4.2). Odwrotnie, objawy abstynencyjne mogą też być związane z dawkowaniem suboptimalnym.

Buprenorfina może powodować sennieć zwłaszcza, gdy jest przyjmowana razem z lekami tłumiącymi ośrodkowy układ nerwowy, takimi jak trankwilizatory, leki uspokajające lub nasenne lub z alkoholem (patrz punkt 4.5).

Badania na zwierzętach, jak i doświadczenie kliniczne wykazują, że buprenorfina może wywoływać uzależnienie, ale słabsze niż morfina.

Przerwanie leczenia może skutkować opóźnionym zespołem abstynencyjnym.

Buprenorfina może powodować niedociśnienie ortostatyczne.

Sportowcy muszą być świadomi, że lek ten może dawać dodatni wynik w testach antydopingowych.

Buprenorfina jest opioidem maskującym ból jako objaw chorobowy.

Produkty lecznicze hamujące enzym CYP3A4 mogą powodować zwiększenie stężenia buprenorfiny. Wymagane może być zmniejszenie dawki produktu Buprenorphine Actavis. U pacjentów już leczonych inhibitorami CYP3A4, należy starannie dobierać dawkę produktu Buprenorphine Actavis, ponieważ może być wystarczające stosowanie mniejszej dawki (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie z inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) może spowodować nasilenie działania opioidów, biorąc pod uwagę doświadczenie z morfina.

Zahamowanie czynności oddechowej

Opisywano szereg przypadków zgonów z powodu zahamowania czynności oddechowej, zwłaszcza gdy buprenorfinę stosowano w skojarzeniu z benzodiazepinami (patrz punkt 4.5), lub gdy buprenorfinę stosowano niezgodnie z zaleceniami. Przypadki zgonów opisywano podczas jednoczesnego stosowania buprenorfiny i innych produktów leczniczych działających tłumiąco na ośrodkowy układ nerwowy, takich jak alkohol lub inne opioidy.

Zapalenie wątroby i zaburzenia wątrobowe

U osób uzależnionych od opioidów, zarówno w badaniach klinicznych, jak i w raportach o działaniach niepożądanych po wprowadzeniu na rynek, opisywano przypadki ostrego uszkodzenia wątroby. Zakres nieprawidłowości obejmuje przemijające, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, do opisów przypadków niewydolności wątroby, martwicy wątroby, zespołu wątrobowo-nerkowego i encefalopatii wątrobowej. W wielu przypadkach czynnikiem wywołującym lub przyczyniającym się mogły być wcześniej istniejące zaburzenia aktywności enzymów wątrobowych, zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, równoczesne stosowanie

innych, potencjalnie hepatotoksycznych leków i dalsze stosowanie dożylnych narkotyków. Te podstawowe czynniki muszą być brane pod uwagę przed zastosowaniem buprenorfiny i w czasie leczenia. W przypadku podejrzenia zdarzenia dotyczącego wątroby, konieczna jest dalsza ocena biologiczna i etiologiczna. Zależnie od przyczyn, można zaprzestać podawania produktu leczniczego, w taki sposób, aby zapobiec objawom abstynencyjnym i powrotowi do nielegalnego stosowania narkotyków. Jeżeli leczenie jest kontynuowane, należy ściśle monitorować czynność wątroby.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Brak jest dostępnych danych dotyczących zastosowania u dzieci w wieku poniżej 15 lat; dlatego też buprenorfina nie powinna być stosowana u dzieci w wieku poniżej 15 lat.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Ten produkt leczniczy powinien być stosowany z ostrożnością u pacjentów z:

- astmą lub niewydolnością oddechową (po podaniu buprenorfiny opisywano przypadki zahamowania czynności oddechowej);
- niewydolnością nerek (30% podanej dawki jest wydalone przez nerki; dlatego wydalanie z moczem może być przedłużone);
- niewydolnością wątroby (metabolizm wątrobowy buprenorfiny może być zmieniony, patrz punkt 4.3);
- urazami głowy;
- podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym;
- niedociśnieniem;
- przerostem gruczołu krokowego;
- zwężeniem cewki moczowej.

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

Buprenorphine Actavis zawiera także barwnik żółcień pomarańczową (E110), która może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Buprenorfiny nie należy przyjmować razem z napojami alkoholowymi lub lekami zawierającymi alkohol. Alkohol zwiększa uspokajające działanie buprenorfiny (patrz punkt 4.7).

Działanie innych produktów leczniczych na buprenorfinę

Buprenorfina jest metabolizowana przez CYP3A4. Badanie interakcji buprenorfiny z ketokonazolem (silnym inhibitorem CYP3A4) wykazało zwiększenie C_{max} i AUC (pola pod krzywą) buprenorfiny (w przybliżeniu, odpowiednio o 70% i 50%) i w mniejszym stopniu, norbuprenorfiny. Jednoczesne stosowanie buprenorfiny i silnych inhibitorów CYP3A4 (tj. azolowe leki przeciwgrzybiczne, takie jak ketokonazol lub itraconazol, erytromycyna, gestoden, troleandomycyna, inhibitory proteazy HIV, takie jak rytonawir, indynawir, nelfinawir i sakwinawir) mogą powodować znaczne zwiększenie stężenia w osoczu buprenorfiny i norbuprenorfiny. Należy unikać takiego połączenia lub dokładnie obserwować, gdyż może być konieczne zmniejszenie dawki.

Interakcje pomiędzy buprenorfiną i induktorami CYP3A4 nie były badane. Dlatego też zaleca się, aby pacjenci otrzymujący buprenorfinę byli ściśle monitorowani, jeśli jednocześnie podaje się induktory enzymu, takie jak fenobarbital, karbamazepinę, fenytoinę, ryfampicynę.

Działanie buprenorfiny na inne produkty lecznicze

Wykazano *in vitro*, że buprenorfina jest inhibitorem CYP2D6 i CYP3A4. Ryzyko inhibicji podczas stosowania dawek terapeutycznych *in vitro* wydaje się niewielkie, ale nie może być wykluczone. Gdy buprenorfina (szczególnie w dużych dawkach) jest połączona z lekami będącymi substratami CYP2D6 lub CYP3A4, stężenie tych leków we krwi może się zwiększyć i mogą się pojawić działania

niepożądane. Buprenorfina w badaniach laboratoryjnych *in vitro* nie jest inhibitorem CYP2C19. Wpływ na inne enzymy, które metabolizują produkty lecznicze nie został zbadany.

Buprenorfinę należy stosować ostrożnie, podając równocześnie z:

- Benzodiazepinami: Połączenie to może spowodować śmierć w wyniku zahamowania czynności oddechowej pochodzenia ośrodkowego. Dlatego też dawki muszą być indywidualnie dostosowane a pacjenci ściśle monitorowani. Należy rozważyć ryzyko uzależnienia (patrz punkt 4.4).
- Innymi środkami tłumiącymi czynność ośrodkowego układu nerwowego; innymi pochodnymi opioidowymi (przeciwbólowe i przeciwkaszlowe) (np. metadon, dekstropropoksyfen, kodeina, dekstrometorfan i noskapina), niektórymi lekami przeciwdepresyjnymi, działającymi sedatywnie antagonistami receptora H₁, barbituranami, anksjolitykami innymi niż benzodiazepiny, neuroleptykami, klonidyną i substancjami pokrewnymi. To połączenie zwiększa możliwość depresji ośrodkowego układu nerwowego i może mieć także wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.
- Inhibitorami monoaminooksydazy (MAOI): możliwe nasilenie działania opioidów, w oparciu o doświadczenia z morfiną.

Do tej pory, nie stwierdzono istotnej interakcji z kokainą.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania buprenorfiny u kobiet w ciąży. Stosowanie pod koniec ciąży może spowodować objawy odstawienia i depresję oddechową u noworodków. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Buprenorfinę można stosować w ciąży, jeżeli potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. Pod koniec ciąży, jeżeli duże dawki muszą być podawane od czasu do czasu lub w przypadku konieczności ciągłego stosowania, należy monitorować noworodki.

Karmienie piersią

Buprenorfina i jej metabolity są wydzielane do mleka ludzkiego. U szczurów buprenorfina hamuje laktację. Dlatego też karmienie piersią powinno być przerwane podczas leczenia buprenorfiną.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ogólnie buprenorfina ma niewielki do umiarkowanego wpływ na zdolność do bezpiecznego poruszania się w ruchu ulicznym, obsługiwanie maszyn lub prowadzenia innych niebezpiecznych aktywności. Buprenorfina może powodować senność, zawroty głowy lub zaburzenia myślenia, zwłaszcza wtedy, kiedy jest stosowana jednocześnie z alkoholem lub środkami hamującymi czynność ośrodkowego układu nerwowego. Dlatego zaleca się zachowanie ostrożności podczas wykonywania wyżej wymienionych czynności (patrz punkt 4.4 i 4.5).

4.8 Działania niepożądane

Wystąpienie działań niepożądanych zależy od tolerancji pacjenta, która jest większa w przypadku pacjentów uzależnionych od leków niż w ogólnej populacji.

Następująca częstość została zastosowana w celu oceny działań niepożądanych:

Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $\leq 1/1000$), bardzo rzadko ($\leq 1/10000$), nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko:	Wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy (obrzęk Quinckego), skurcz oskrzeli
------------------------------------	----------------	--

<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Często: Niezbyt często:	Niepokój, nerwowość. Halucynacje
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Bardzo często: Często:	Bezsennaś Zawroty głowy, senność, ból głowy
<i>Zaburzenia oka</i>	Często:	Zaburzenia łzawienia
<i>Zaburzenia serca</i>	Niezbyt często:	Nieprawidłowości w badaniu EKG (wydłużenie odcinka QT)
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Często:	Omdlenie, niedociśnienie ortostatyczne
<i>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Często: Niezbyt często:	Nieżyt nosa Depresja oddechowa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Często:	Zaparcie, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	Niezbyt często:	Martwica wątroby, zapalenie wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Często:	Potliwość
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Bardzo często: Często:	Zmęczenie, zespół odstawienia Ból pleców, dreszcze.

U pacjentów w znacznym stopniu uzależnionych od narkotyków, początkowe dawki buprenorfiny mogą powodować działanie antagonistyczne, podobne do występujących po podaniu naloksonu.

W przypadku niewłaściwego stosowania dożylnego, opisywano miejscowe reakcje, czasem septyczne i przypadki potencjalnie ciężkiego ostrego zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

U noworodków, których matki otrzymywały buprenorfinę w czasie ciąży, obserwowano zespół abstynencyjny. Zespół może mieć łagodniejszy i dłuższy przebieg niż obserwowany po podaniu krótko działających całkowitych agonistów receptorów μ . Obraz zespołu może być różny w zależności od historii stosowania narkotyków przez matkę (patrz punkt 4.6).

Po zastosowaniu buprenorfiny obserwowano samoistne poronienia. Nie jest możliwe ustalenie związku przyczynowego, ponieważ w powyższych przypadkach zwykle były stosowane inne leki lub występowały inne czynniki ryzyka samoistnego poronienia.

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania, należy zastosować ogólne środki wspomagające, w tym ściśle monitorowanie stanu czynności układu oddechowego i serca pacjenta. Głównym objawem wymagającym interwencji jest zahamowanie czynności oddechowej, które może prowadzić do zatrzymania oddechu i śmierci. Jeżeli pacjent wymiotuje, należy zachować ostrożność, aby zapobiec zachłyśnięciu się wymiocinami.

Leczenie

Należy zastosować objawowe leczenie zahamowania czynności oddechowej i standardowe środki intensywnej opieki. Musi być zapewniona drożność dróg oddechowych i wspomagana lub kontrolowana wentylacja. Pacjenta należy przenieść w otoczenie, w którym dostępne są pełne możliwości resuscytacji.

Zaleca się zastosowanie antagonisty opioidów (tzn. naloksonu), pomimo niewielkiego wpływu, jaki może on wywierać w odwracaniu objawów oddechowych wywołanych przez buprenorfinę, w porównaniu z jego działaniem na środki będące całkowitymi agonistami opioidowymi.

Przy określaniu długości okresu leczenia buprenorfiną, potrzebnego dla odwrócenia efektów przedawkowania należy wziąć pod uwagę długi czas działania buprenorfiny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w uzależnieniu od opioidów, Kod ATC: N07B C01.

Buprenorfina jest częściowym agonistą/antagonistą receptorów opioidowych, wiążącym się z receptorami μ (μ) i κ (κ) w mózgu. Jej aktywność w podtrzymującym leczeniu opioidowym jest przypisywana wolno odwracalnemu wiązaniu z receptorami μ , co w dłuższym okresie mogłoby zminimalizować potrzebę przyjmowania narkotyków przez uzależnionych pacjentów.

Podczas badań farmakologii klinicznej u osób uzależnionych od opioidów obserwowano pułapowe agonistyczne efekty opioidowe.

Buprenorfina ma szeroki zakres bezpieczeństwa ze względu na właściwości częściowego agonisty /antagonisty, co ogranicza jej depresyjny wpływ na czynność serca i układu oddechowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Buprenorfina, po podaniu doustnym, podlega metabolizmowi pierwszego przejścia, z N-dealkilacją i sprzęganiem z kwasem glukuronowym w jelicie cienkim i wątrobie. Dlatego, podawanie tego produktu leczniczego drogą doustną jest niewłaściwe.

Maksymalne stężenia w osoczu uzyskuje się po 90 minutach od podania podjęzykowego i zależność stężenia od dawki wykazuje charakter liniowy, w zakresie od 2 mg do 16 mg.

Dystrybucja

Po wchłanianiu buprenorfiny następuje faza szybkiej dystrybucji i okres półtrwania wynosi od 2 do 5 godzin.

Metabolizm i eliminacja

Buprenorfina jest metabolizowana przez 14-N-dealkilację i sprzęganie z kwasem glukuronowym cząsteczki macierzystej i dealkilowanego metabolitu za pośrednictwem CYP3A4 odpowiedzialnego za N-dealkilację buprenorfiny. N-dealkilobuprenorfina jest agonistą receptora opioidowego μ , o słabej aktywności wewnętrznej.

Eliminacja buprenorfiny jest dwu- lub trójwykładnicza, a długi okres półtrwania w fazie eliminacji wynoszący 32 godziny, wynika częściowo z wchłaniania zwrotnego buprenorfiny po jelitowej hydrolizie jej sprzężonych pochodnych, a częściowo z powodu wysokiej lipofilności cząsteczki.

Buprenorfina jest eliminowana z kałem, poprzez wydalenie z żółcią sprzęgniętych z kwasem glukuronowym metabolitów (70 %); reszta jest eliminowana z moczem.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku: Nie są dostępne dane farmakokinetyczne u osób w podeszłym wieku.

Zaburzenie czynności nerek: Eliminacja drogą nerkową odgrywa względnie małą rolę (~30%) w ogólnym klirensie buprenorfiny. Nie ma potrzeby zmiany dawkowania ze względu na czynność nerek, ale zaleca się ostrożność, podając produkt osobom z poważnym zaburzeniem czynności nerek.

Zaburzenie czynności wątroby: Eliminacja drogą wątrobową odgrywa względnie dużą rolę (~70%) w ogólnym klirensie buprenorfiny, a działanie buprenorfiny może być przedłużone u osób ze zmniejszonym klirensem wątrobowym. U pacjentów z niewielkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby mogą być wymagane mniejsze początkowe dawki buprenorfiny. Buprenorfina jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego buprenorfiny. Podanie domięśniowe dawek 0,05 mg/kg mc. na dobę i wyższych powodowało opóźnienie rozwoju płodowego u szczurów. Wysokie dawki (1 mg/kg mc. na dobę i wyższe) powodowały zwiększoną śmiertelność okołoporodową u szczurów.

Badania okołoporodowe i poporodowe z doustnym podawaniem matkom buprenorfiny w dużych dawkach (80 mg/kg mc. na dobę) podczas ciąży i karmienia piersią, wykazały trudności podczas porodu (możliwe w wyniku uspokajającego działania buprenorfiny), wysoką śmiertelność noworodków i nieznaczne opóźnienie w rozwoju pewnych funkcji neurologicznych (powierzchnowy odruch postawy i reakcja na bodziec) u noworodków szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Magnezu stearynian
Krospowidon (Typ A)
Sodu cytrynian
Powidon (K 29/32)
Kwas cytrynowy bezwodny
Skrobia żelowana, kukurydziana
Mannitol
Laktoza jednowodna
Żółcień pomarańczowa (E 110)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

Blistry (Aluminium/Aluminium i Aluminium/PVDC): 2 lata
Blistry (Aluminium/PVC/PVDC): 1 rok
Pojemniki z HDPE z wieczkiem z LDPE ze środkiem pochłaniającym wilgoć: 2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blistry: Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

Pojemniki: Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (Aluminium/Aluminium i Aluminium/PVDC lub Aluminium/PVC/PVDC) w tekturowym pudełku.

Pojemniki z HDPE z wieczkiem z LDPE ze środkiem pochłaniającym wilgoć, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania:

1, 7, 20, 24, 28, 48 i 50 tabletek podjęzykowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Pacjenta należy poinstruować, aby zwrócił leki do apteki lub zapytał farmaceutę, co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO