

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Subutex 0,4 mg, tabletki podjęzykowe.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Chlorowodorek buprenorfiny w ilości odpowiadającej 0,4 mg buprenorfiny w postaci zasady.

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki podjęzykowe.

Owalne tabletki ze ściętą krawędzią w kolorze białym do białokremowego. Z jednej strony tabletki znak miecza, po przeciwnej stronie znak „0,4”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie substytucyjne uzależnienia od silnych opioidów w ramach ^{całościowych} kompleksowych programów leczniczych, obejmujących pomoc lekarską, społeczną i psychologiczną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Preparat przeznaczony jest do stosowania u osób dorosłych i dzieci w wieku 15 lat i starszych, które wyraziły zgodę na leczenie uzależnienia.

Rozpoczynając leczenie buprenorfiną lekarz musi wiedzieć, że substancja ta jest częściowym agonistą receptorów opioidowych μ i może spowodować wystąpienie zespołu abstynencyjnego u pacjentów uzależnionych od opioidów.

Wyniki leczenia zależą od zastosowanej dawki preparatu, a także od opieki lekarskiej, psychologicznej i społecznej oraz od edukacji w trakcie trwania programu.

Tabletkę stosuje się podjęzykowo: lekarz musi poinformować pacjenta, że podanie podjęzykowe jest jedyną skuteczną i dobrze tolerowaną drogą podania preparatu. Tabletkę należy trzymać pod językiem do całkowitego rozpuszczenia, co z reguły następuje po 5-10 minutach.

Dawkowanie początkowe: dawka początkowa wynosi od 0,8 do 4 mg raz na dobę.

- *pacjenci uzależnieni od opioidów, którzy nie zaprzestali ich przyjmowania:* rozpoczynając leczenia dawkę buprenorfiny należy podać co najmniej 4 godziny po ostatnim zażyciu opioidu, bądź po wystąpieniu pierwszych objawów odstawiennych.
- *pacjenci przyjmujący metadon:* przed rozpoczęciem leczenia buprenorfiną należy zmniejszyć dawkę metadonu do maksymalnie 30 mg/dobę. Buprenorfina może przyspieszyć wystąpienie zespołu abstynencyjnego.

Dostosowanie dawki i dawka podtrzymująca: u każdego pacjenta dawkę preparatu należy dobierać indywidualnie. Dawka podtrzymująca będzie różnić się u poszczególnych pacjentów. Należy ją określić przez stopniowe zwiększanie dawki. Podaje się, że średnia dawka podtrzymująca wynosi 8 mg ale niektórzy pacjenci wymagają stosowania maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 16 mg.

Dawkę dostosowuje się w zależności od stanu klinicznego oraz ogólnego zachowania pacjenta. Buprenorfinę, szczególnie na początku leczenia, należy wydawać pacjentowi codziennie. Dopiero po wyrównaniu stanu pacjenta można wydać zapas tabletek wystarczający na kilka dni leczenia. Jednakże zaleca się aby liczba wydanych tabletek wystarczała maksymalnie na 7 dni leczenia.

Zmniejszanie dawki i zakończenie leczenia: po osiągnięciu zadowalającego okresu stabilizacji można za zgodą pacjenta stopniowo zmniejszać dawkę buprenorfiny. W niektórych pomyślnie przebiegających przypadkach można przerwać stosowanie buprenorfiny. Dostępność tabletek podjęzykowych zawierających różną ilość buprenorfiny (0,4 mg, 2 mg i 8 mg) ułatwia zmniejszenie dawki. Po zakończeniu leczenia buprenorfiną pacjentów należy monitorować z powodu ryzyka nawrotu uzależnienia.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Dzieci poniżej 15 lat.
- Ciężka niewydolność oddechowa.
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Ostry alkoholizm i majaczenie drżenne (*delirium tremens*).
- Jednoczesne podawanie metadonu i leków przeciwbólowych pochodnych opioidów z grupy III.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Preparat przeznaczony jest wyłącznie do leczenia uzależnienia od silnych opioidów.

Zaleca się także, aby preparat przepisywany był przez lekarza, który zapewnia wszechstronne leczenie osób uzależnionych (patrz „Aneks II”).

Ze względu na ryzyko stosowania preparatu niezgodnie z przeznaczeniem, zwłaszcza drogą dożylną, a także konieczność indywidualnego dostosowywania dawki, buprenorfinę należy przepisywać w niewielkich ilościach, szczególnie na początku leczenia. Jeśli jest to możliwe zaleca się kontrolowane lub częściowe wydawanie preparatu, także w celu zwiększenia zgodności leczenia z zalecanym schematem.

Przerwanie leczenia może spowodować wystąpienie zespołu abstynencyjnego, którego objawy mogą pojawić się z opóźnieniem.

Subutex zawiera jednowodną laktozę. Pacjenci z dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego preparatu.

Depresja oddechowa: istnieją doniesienia o przypadkach zgonów, związanych z depresją ośrodka oddechowego, zwłaszcza w czasie skojarzonego stosowania z benzodiazepinami (patrz punkt 4.5) oraz gdy buprenorfina była stosowana niezgodnie z przeznaczeniem.

Zapalenie wątroby, inne choroby wątroby: po niezgodnym z przeznaczeniem zastosowaniem buprenorfiny, zwłaszcza drogą dożylną, stwierdzono przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby. Przypadki uszkodzenia wątroby obserwowano przede wszystkim po podaniu dużych dawek. Były one prawdopodobnie spowodowane toksycznym działaniem na mitochondria. Istniejące wcześniej lub nabyte uszkodzenie mitochondriów (choroby genetyczne, zakażenia wirusowe, zwłaszcza przewlekłe zapalenie wątroby typu C, nadużywanie alkoholu, jadłowstręt, stosowanie związków uszkadzających mitochondria, np. kwasu acetylosalicylowego, izoniazydu, walproinianu, amiodaronu, analogów nukleotydów stosowanych w leczeniu zakażeń retrowirusami) może przyczyniać się do wystąpienia takiego uszkodzenia wątroby. Wyżej wymienione czynniki ryzyka muszą być brane pod uwagę przed przepisaniem preparatu Subutex, a także w czasie monitorowania leczenia. W przypadku podejrzenia uszkodzenia wątroby należy wykonać badania w celu oceny biologicznej oraz określenia przyczyny. W zależności od wyników można, zachowując ostrożność, przerwać podawanie preparatu tak aby

zapobiec wystąpieniu zespołu abstynencyjnego i powrotu do uzależnienia. Jeśli leczenie jest kontynuowane, należy ściśle kontrolować czynność wątroby.

Preparat, w przypadku pacjentów uzależnionych od opioidów, może spowodować wystąpienie objawów odstawiennych, jeśli został podany wcześniej niż 4 godziny po ostatnim zażyciu narkotyku (patrz punkt 4.2).

Podobnie jak w przypadku innych opioidów, stosując buprenorfinę należy zachować ostrożność u pacjentów z:

- urazami głowy i zwiększonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym,
- niedociśnieniem,
- rozrostem gruczołu krokowego i zwężeniem cewki moczowej.

Buprenorfina, jako opioid, może tłumić ból, towarzyszący chorobom.

Preparat może powodować senność, którą mogą nasilać inne związki działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, takie jak: alkohol, leki przeciwlękowe, leki uspokajające, nasenne (patrz punkt 4.5).

Preparat może powodować niedociśnienie ortostatyczne.

Badania na zwierzętach oraz doświadczenie kliniczne wykazały, że buprenorfina może powodować uzależnienie, jednak w mniejszym stopniu niż morfina. Z tego powodu ważne jest ściśle przestrzeganie wskazań do rozpoczęcia terapii, dostosowywanie dawki oraz monitorowanie pacjenta (patrz punkt 4.2).

Sportowcy powinni zostać poinformowani, że preparat ten może powodować dodatnie wyniki testów antydopingowych.

Preparat należy stosować ostrożnie u pacjentów z:

- astmą oskrzelową lub niewydolnością oddechową (istnieją doniesienia o przypadkach depresji oddechowej po zastosowaniu buprenorfiny),
- niewydolnością nerek (preparat w 20% wydalany jest przez nerki; w przypadku niewydolności wydalanie może ulec wydłużeniu),
- niewydolnością wątroby (wątrobowy metabolizm buprenorfiny może być zmieniony).

Inhibitory CYP3A4 (patrz punkt 4.5) mogą zwiększać stężenie buprenorfiny u pacjentów leczonych uprzednio inhibitorami CYP3A4 należy ostrożnie ustalać dawkę preparatu Subutex, ponieważ może być konieczne stosowanie mniejszej dawki.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie podawać jednocześnie:

- **Metadon:** Osłabienie działania metadonu spowodowane kompetycyjnym blokowaniem receptorów, z ryzykiem spowodowania zespołu abstynencyjnego.
- **Leki przeciwbólowe pochodne opioidów - Grupa III:** Osłabienie działania przeciwbólowego pochodnych morfiny spowodowane kompetycyjnym blokowaniem receptorów, z ryzykiem spowodowania zespołu abstynencyjnego.

Nie zaleca się jednoczesnego podawania

- **Alkohol:** Alkohol nasila uspokajające działanie buprenorfiny, co może być niebezpieczne podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu. Należy unikać jednoczesnego podawania preparatu Subutex z napojami alkoholowymi oraz lekami zawierającymi alkohol.
- **Naltrekson:** Ryzyko spowodowania zespołu abstynencyjnego.

Należy zachować ostrożność w czasie jednoczesnego podawania

- **Jednoczesne stosowanie benzodiazepin** może doprowadzić do zgonu w wyniku depresji ośrodka oddechowego. Z tego względu należy zmniejszyć dawki leków, a w przypadku podejrzenia stosowania niezgodnego z zaleceniami – unikać kojarzenia obu grup leków (patrz punkt 4.4).
- **Inne środki hamujące czynność ośrodkowego układu nerwowego:** inne pochodne opioidowe (leki przeciwbólowe i przeciwkaszlowe), niektóre leki przeciwdepresyjne, antagoniści receptora H_1 o działaniu uspokajającym, barbiturany, benzodiazepiny i inne leki przeciwlękowe, neuroleptyki, klonidyna i inne związki pokrewne: w skojarzeniu z buprenorfiną mogą nasilać depresję ośrodkowego układu nerwowego. Osłabiona czujność może stanowić niebezpieczeństwo podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu.
- **MAOI (inhibitory monoaminooksydazy):** Prawdopodobieństwo nasilenia działania opioidów, na co wskazują doświadczenia z morfiną.
- **Inhibitory CYP3A4:** Badanie interakcji między buprenorfiną a ketokonazolem (silnym inhibitorem CYP3A4) wykazały, że stężenie maksymalne (C_{max}) oraz wielkość powierzchni pola pod krzywą zmian stężenia leku we krwi (AUC) zwiększają się (odpowiednio o około 70% i 50%) dla buprenorfiny i, w mniejszym stopniu, norbuprenorfiny. Pacjentów przyjmujących preparat Subutex jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. inhibitorami proteazy, takimi jak: rytonawir, nelfinawir, bądź indynawir lub lekami przeciwgrzybiczymi z grupy azoli – ketokonazolem lub itraconazolem) należy ściśle monitorować. Może być konieczne zmniejszenie dawki.
- **Induktory CYP3A4:** Interakcje buprenorfiny z induktorami CYP3A4 nie były badane. Z tego względu wskazane jest monitorowanie pacjentów otrzymujących preparat Subutex wraz z induktorami CYP3A4 (np. fenobarbitem, karbamazepiną, fenytoiną, ryfampicyną). Do chwili obecnej nie zaobserwowano znaczących interakcji buprenorfiny z kokainą – substancją najczęściej stosowaną wraz z opioidami przez osoby uzależnione od kilku narkotyków.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Ograniczona liczba danych dotyczących ekspozycji na buprenorfinę w pierwszym trymestrze ciąży nie wskazuje na wzrost ryzyka wystąpienia wad rozwojowych u płodu. Buprenorfina może być przepisywana kobietom w ciąży po rozważeniu potencjalnych korzyści oraz ryzyka dla matki i płodu. Jednakże, w tych przypadkach może zaistnieć konieczność indywidualnego dostosowania dawki, w celu utrzymania efektu terapeutycznego. Długotrwałe przyjmowanie buprenorfiny, niezależnie od dawki, przez kobiety w ostatnim trymestrze ciąży może spowodować wystąpienie zespołu abstynencyjnego u noworodka. Poza tym, duże dawki buprenorfiny stosowane pod koniec ciąży, nawet przez krótki czas, mogą spowodować depresję oddechową u noworodka.

W związku z powyższym, pod koniec ciąży, w przypadku sporadycznego zastosowania dużych dawek buprenorfiny lub długotrwałego leczenia, należy rozważyć obserwację noworodka ze względu na ryzyko wystąpienia depresji oddechowej oraz zespołu abstynencyjnego.

Laktacja

Ponieważ buprenorfina i jej metabolity przenikają do mleka matki, a także ze względu na brak danych klinicznych, nie zaleca się karmienia piersią w czasie leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Subutex może powodować senność, zwłaszcza w połączeniu z alkoholem i środkami hamującymi czynność ośrodkowego układu nerwowego. Z tego względu zalecana jest ostrożność podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu (patrz punkt 4.5).

4.8 Działania niepożądane

Wystąpienie objawów niepożądanych związane jest z indywidualną tolerancją pacjenta, która jest wyższa u osób uzależnionych od narkotyków, niż w populacji ogólnej.

Tabela 1. zawiera działania niepożądane zgłoszone podczas badań klinicznych preparatu Subutex.

Tabela 1: Działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu, przedstawione dla poszczególnych układów	
Bardzo często (> 1/10); często (> 1/100, < 1/10); niezbyt często (> 1/1000, < 1/100); rzadko (> 1/10 000, < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000), łącznie z pojedynczymi przypadkami (CIOMS III)	
Zaburzenia psychiczne	
rzadko	omamy
Zaburzenia układu nerwowego	
często	bezsenna, bóle głowy, omdlenia, zawroty głowy
Zaburzenia naczyń	
często	niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	
rzadko	depresja oddechowa (patrz punkt 4.4 i 4.5)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	
często	zaparcia, nudności, wymioty
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
często	osłabienie, senność, pocenie się

Inne działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu preparatu na rynek to:

- **Zaburzenia układu immunologicznego:**
Reakcje nadwrażliwości, takie jak: wysypka, pokrzywka, świąd, skurcz oskrzeli, obrzęk naczyń i naczyń, wstrząs anafilaktyczny.
- **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych** (patrz punkt 4.4):
W czasie stosowania zgodnego z zaleceniami: rzadko zwiększenie aktywności aminotransferaz i zapalenie wątroby z żółtaczką zwykle przemijające bez powikłań.
W przypadku podania dożylnie potencjalnie ciężkie, ostre zapalenie wątroby.
- **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:**
W przypadku podania dożylnie reakcje miejscowe, czasami septyczne.

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

4.9 Przedawkowanie

Buprenorfina teoretycznie wydaje się mieć szeroki margines bezpieczeństwa, ze względu na właściwości częściowego agonisty receptorów opioidowych.

W razie przypadkowego przedawkowania należy wdrożyć ogólne leczenie podtrzymujące, w tym ściśle monitorowanie czynności oddechowej i układu krążenia.

Do najważniejszych objawów wymagających leczenia należy depresja oddechowa, która może doprowadzić do zatrzymania oddechu i zgonu. Jeśli pacjent wymiotuje, należy zapobiec aspiracji treści pokarmowej.

Leczenie: Należy wdrożyć leczenie objawowe depresji oddechowej oraz standardowe postępowanie w warunkach intensywnej terapii. Należy zapewnić drożność dróg oddechowych i, w razie konieczności, zastosować oddech wspomagany lub kontrolowany. Pacjenta należy przenieść na oddział, w którym dostępne są wszystkie urządzenia do resuscytacji. Wskazane jest podanie antagonistów receptorów opioidowych (np. naloksonu), pomimo niewielkiego wpływu, który mogą mieć na odwrócenie objawów ze strony układu oddechowego ze względu na silne wiązanie buprenorfiny z receptorami dla morfiny.

Podczas stosowania antagonistów receptorów opioidowych (np. naloksonu), należy wziąć pod uwagę długi czas działania preparatu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w uzależnieniu od opioidów, kod ATC: N07BC01

Buprenorfina jest agonistą i antagonistą receptorów opioidowych, który wiąże się z receptorami opioidowymi μ i κ w mózgu. Działanie preparatu w leczeniu uzależnienia od opioidów jest wynikiem powoli odwracalnego wiązania z receptorami μ , co po dłuższym czasie może zminimalizować u uzależnionego pacjenta konieczność sięgania po narkotyki.

Ze względu na właściwości częściowego agonisty receptorów opioidowych, depesyjny wpływ buprenorfiny jest ograniczony, szczególnie na serce i czynność oddechową, przez co ma ona szeroki margines bezpieczeństwa. Margines bezpieczeństwa może być zmniejszony jeśli jednocześnie stosuje się benzodiazepiny lub jeśli buprenorfina jest stosowana niezgodnie z przeznaczeniem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, buprenorfina ulega efektowi pierwszego przejścia poprzez N-dealkilację i wiązanie z kwasem glukuronowym w jelicie cienkim i wątrobie. Stosowanie tego preparatu doustnie jest w związku z powyższym niewłaściwe.

Po podaniu podjęzykowym, całkowita biodostępność buprenorfiny nie jest znana, jednak została oszacowana na 15%- 30%. Maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest po 90 minutach po podaniu podjęzykowym, a zależność między stężeniem maksymalnym a dawką jest liniowa w zakresie od 2 mg do 16 mg.

Dystrybucja

Po wchłonięciu buprenorfiny następuje szybka faza dystrybucji. Okres półtrwania wynosi od 2 do 5 godzin.

Metabolizm i wydalanie

Buprenorfina metabolizowana jest poprzez 14-N-dealkilację i sprzęganie z kwasem glukuronowym związku macierzystego oraz metabolitu powstającego w wyniku dealkilacji. Dane kliniczne potwierdzają, że za N-dealkilację buprenorfiny odpowiedzialny jest CYP3A4.

Metabolit buprenorfiny po N-dealkilacji jest agonistą receptora μ o słabej aktywności wewnętrznej. Wydalanie buprenorfiny jest dwu- lub trójwykładnicze, o długiej końcowej fazie eliminacji, wynoszącej od 20 do 25 godzin. Związane jest to częściowo z wchłanianiem zwrotnym w jelicie buprenorfiny powstającej w wyniku jelitowej hydrolizy sprzężonych pochodnych, a częściowo silnymi lipofilnymi właściwościami cząsteczki.

Buprenorfina głównie wydalana jest z żółcią, a następnie z kałem, jako metabolity sprzężone z kwasem glukuronowym (80%), natomiast pozostała część z moczem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności przewlekłej u czterech gatunków zwierząt (gryzoniach i innych) z zastosowaniem czterech różnych dróg podania nie wykazały żadnych działań istotnych klinicznie. W jednym z badań, po podawaniu doustnym bardzo dużych dawek psom (75 mg/kg mc.) przez rok, zaobserwowano toksyczny wpływ na wątrobę.

Badania działania teratogennego, wykonane na szczurach i królikach, wykazały, że buprenorfina nie ma działania embriotoksycznego ani teratogennego. U szczurów nie stwierdzono wpływu na płodność, aczkolwiek zaobserwowano wzrost śmiertelności około- i poporodowej po podaniu domięśniowym i doustnym, w wyniku powikłań okołoporodowych oraz zaburzeń laktacji.

W serii standardowych badań nie stwierdzono działania genotoksycznego.

Badania działania rakotwórczego u myszy i szczurów nie wykazały różnic w częstości występowania różnych rodzajów guzów między grupą kontrolną i grupą otrzymującą buprenorfinę. Jednakże podczas badania przeprowadzonego na myszach, otrzymujących farmakologiczne dawki preparatu, zaobserwowano zanik i mineralizację kanalików nasiennych jąder.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna, mannitol, skrobia kukurydziana, powidon K30, kwas cytrynowy, sodu cytrynian oraz magnezu stearynian.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

1 rok.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C, przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

7 tabletek pakowanych w blistry PVC/PVDC/Aluminium.

28 tabletek pakowanych w blistry PVC/PVDC/Aluminium.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Schering-Plough Europe

73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belgia

8. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

11904

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

28 października 2005

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**