

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

§ ▲

Buprefex[®], 2 mg, sublingvalne tablete

§ ▲

Buprefex[®], 8 mg, sublingvalne tablete

INN: buprenorfin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Buprefex, 2 mg, sublingvalne tablete:

Jedna sublingvalna tableta sadrži 2,16 mg buprenorfin-hidrohlorida što odgovara 2 mg buprenorfina.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Jedna sublingvalna tableta sadrži 47,94 mg laktoze, monohidrat.

Buprefex, 8 mg, sublingvalne tablete:

Jedna sublingvalna tableta sadrži 8,64 mg buprenorfin-hidrohlorida što odgovara 8 mg buprenorfina.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Jedna sublingvalna tableta sadrži 191,76 mg laktoze, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sublingvalna tableta.

Buprefex, 2 mg, sublingvalne tablete:

Bele, ovalne, ravne tablete, zakošenih ivica.

Buprefex, 8 mg, sublingvalne tablete:

Bele, ovalne, ravne tablete, zakošenih ivica, sa podeonom linijom na obe strane.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Sublingvalna supstitucionna terapija kod zavisnosti od opioida, u sklopu sveobuhvatne, odgovarajuće praćene medicinske, socijalne i psihološke terapije.

Terapija lekom Buprefex je namenjena za primenu kod odraslih i adolescenata uzrasta od 16 godina i starijih, koji su pristali da se leče od opioidne zavisnosti.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Ovaj lek je namenjen isključivo za oralnu upotrebu i ne sme se primenjivati kao injekcija.

Pacijenti zahtevaju pažljivo praćenje i podršku.

U lečenje pacijenata moraju da budu uključeni lekari koji mogu osigurati odgovarajući i sveobuhvatan pristup lečenju i praćenju pacijenata zavisnih od opioda.

Na početku terapije, potrebno je najmanje jednom nedeljno praćenje pacijenata.

Kako bi se smanjio rizik od zloupotrebe leka, preporuka je da lek treba svakodnevno primenjivati u ordinaciji lekara/apoteci i pod nadzorom. Svakodnevna primena leka u ordinaciji lekara/apoteci treba da bude deo standardne procedure, a odstupanje od ovog pravila treba da bude izuzetak samo u posebnim slučajevima (npr. raspored rada).

Uvođenje terapije:

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

U slučaju da je potrebna početna doza manja od 2 mg, treba koristiti druge buprenorfin sublingvalne tablete dostupne na tržištu, s obzirom na to da je lek Buprefex dostupan samo u jačinama od 2 mg i 8 mg.

- **Kod pacijenata koji su zavisni od opioda kod kojih nije bilo simptoma obustave:**

Na početku terapije, dozu buprenorfina treba primeniti najmanje 4 sata nakon poslednje primene opioda ili pri pojavi prvih simptoma obustave.

- **Kod pacijenata koji su na terapiji metadonom:**

Pre započinjanja terapije buprenorfinom, doza metadona treba da se smanji na maksimalnih 30 mg/dan. Buprenorfin može da izazove pojavu simptoma obustave tj. apstinencijalne krize kod pacijenata koji su zavisni od metadona.

Prelazak sa supstitucione terapije metadonom na terapiju drugim lekom trebalo bi uvek sprovoditi uz blisku saradnju između lekara koji je bio odgovoran za prethodno lečenje metadonom i lekara koji započinje novu terapiju. Ovi lekari bi trebalo zajednički da odrede budući tok terapije.

Prilagođavanje doze i doza održavanja:

Dozu buprenorfina treba postepeno povećavati u skladu sa kliničkim odgovorom kod svakog pacijenta pojedinačno i ne treba da se pređe maksimalna pojedinačna dnevna doza od 24 mg. Preporučuje se da pojedinačne doze treba izdavati svakodnevno.

Smanjivanje doze i završetak terapije:

Kada se postigne zadovoljavajući period stabilizacije, dozu treba postepeno smanjivati uz saglasnost pacijenta i pod strogim nadzorom, sve do potpunog prekida terapije.

Dostupnost sublingvalnih tableta u jačinama od 2 mg i 8 mg, dozvoljava titraciju doze ka manjim dozama. U slučaju da se zahteva sporija titracija doze ka manjim dozama, treba koristiti druge buprenorfin sublingvalne tablete manje dozne jačine. Pacijente treba pratiti nakon završetka terapije buprenorfinom zbog potencijalnog relapsa bolesti.

Opšte pravilo je da se supstitucione terapije propisuju na recept na kojem se navodi „za supstitucionu terapiju” i tamo gde je primenljivo, terapija se izdaje u apoteci svakodnevno.

Bilo kakve promene u doziranju treba da sprovede ordinirajući lekar i to samo nakon konsultacije sa lekarom koji je započeo terapiju.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Uticaj oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku buprenorfina nije poznat. S obzirom na to da se aktivna supstanca u velikoj meri metaboliše, očekuje se da će koncentracija leka u plazmi biti veća kod pacijenata sa umerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre. Kako farmakokinetika buprenorfina može biti izmenjena kod pacijenata sa insuficijencijom jetre, preporučuju se manje početne doze i pažljivo titriranje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Prilagođavanje doze nije potrebno kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega. Oprez se preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30ml/min) (videti odeljak 5.2).

Adolescenti

Lek Buprefex se ne preporučuje za primenu kod adolescenata (mlađih od 16 godina), zbog nedovoljno iskustva u terapiji ovih pacijenata.

Način primene

Primena je sublingvalna. Lekari moraju da obaveste pacijente da je sublingvalna primena jedini efikasan i bezbedan način primene ovog leka. Tabletu treba držati pod jezikom dok se ne rastopi (što obično traje od 5 do 10 minuta).

Tablete se ne smeju rastvarati pa potom primeniti kao injekcije, jer to može izazvati ozbiljna neželjena dejstva sa potencijalno smrtnim ishodom (respiratorna depresija, teško oštećenje jetre) i teškim lokalnim reakcijama, ponekad uključujući i reakcije u vidu sepse.

Ciljevi terapije i prekid terapije

Pre početka terapije lekom Buprefex, strategija lečenja, uključujući trajanje terapije i ciljeve terapije, treba da se dogovori sa pacijentom. Tokom terapije, treba da postoji čest kontakt između lekara i pacijenta kako bi se procenila potreba za nastavkom lečenja, razmotrio prekid terapije i prilagodila doza ako je potrebno. Kada pacijentu više nije potrebna terapija lekom Buprefex, može biti preporučljivo postepeno smanjivati dozu kako bi se sprečila pojava simptoma obustave (videti odeljak 4.4).

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Pacijenti koji trenutno ili tokom prethodne 2 nedelje primenjuju inhibitore monoaminooksidaze (engl. *Monoamine oxidase inhibitors*, MAO).
- Teška respiratorna insuficijencija.
- Teška insuficijencija jetre.
- Akutni alkoholizam ili *delirium tremens*.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Upozorenja

Sublingvalne tablete leka Buprefex se preporučuju samo za terapiju opioidne zavisnosti.

Lekar koji propisuje terapiju treba da razmotri rizik od zloupotrebe i pogrešne primene leka (npr. i.v. primena) posebno na početku terapije.

Upotreba leka u svrhe za koje nije namenjen

Upotreba leka u svrhe za koje nije namenjen se može desiti ako se sublingvalna tableta buprenorfina distribuira na nezakonit način direktno, bilo od strane pacijenata kojima je namenjen ili nekog drugog pojedinca koji je do leka došao krađom iz apoteke ili od pacijenata. Ovakav postupak zloupotrebe predstavlja dodatni rizik od pojave novih zavisnika koji koriste sublingvalne tablete buprenorfina kao primarni narkotik/drogu, što uključuje rizik od predoziranja, širenja virusnih infekcija koje se prenose putem krvi, respiratorne depresije i oštećenja jetre.

Tolerancija i poremećaj upotrebe opioida (zloupotreba i zavisnost)

Tolerancija, fizička i psihička zavisnot i poremećaj upotrebe opioida (engl. *opioid use disorder*, OUD) mogu se razviti nakon ponavljane primene opioida kao što je buprenorfin. Zloupotreba ili namerna pogrešna primena buprenorfina mogu dovesti do predoziranja i/ili smrti. Rizik od razvoja OUD-a povećan je kod pacijenata sa ličnom ili porodičnom (roditelji ili braća i sestre) anamnezom poremećaja upotrebe psihoaktivnih supstanci (uključujući poremećaj konzumiranja alkohola), kod pušača ili kod pacijenata sa anamnezom drugih poremećaja mentalnog zdravlja (npr. velika depresija, anksioznost i poremećaji ličnosti).

Pre početka lečenja buprenorfinom i tokom lečenja, potrebno je s pacijentom usaglasiti ciljeve terapije i plan obustave terapije (videti odeljak 4.2).

Pacijente je potrebno pratiti radi moguće pojave znakova ponašanja usmerenog na pribavljanje leka (npr. zahtevaju ponovno izdavanje leka pre predviđenog roka). Ovo uključuje proveru istovremeno primenjivanih opioda i psihoaktivnih lekova (kao što su benzodiazepini). Za pacijente sa znakovima i simptomima OUD-a potrebno je razmotriti savetovanje sa specijalistom iz oblasti zavisnosti.

Ako zavisnost od opioda traje manje od godinu dana ili se radi o pacijentima mlađim od 20 godina, sa posebnom pažnjom treba razmotriti da li je u ovim slučajevima indikovana supstituciona terapija.

Pre započinjanja terapije buprenorfinom, zavisnost pacijenta od opioda se mora potvrditi pozitivnim rezultatom analize urina na opijate.

Kada se započinjanje terapija lekom Buprefex, važno je da lekar bude upoznat da buprenorfin ima profil parcijalnog agonista. Buprenorfin se vezuje za μ (mi) i κ (kapa) opioidne receptore, što može izazvati simptome obustave kod pacijenata zavisnih od opioda.

Uspeh lečenja buprenorfinom zavisiće od propisanog režima doziranja i kombinovanih (medicinskih, psiholoških, socijalnih i edukativnih) aktivnosti preduzetih tokom lečenja pacijenta.

Propisivanje leka Buprefex, sublingvalnih tableta se preporučuje samo na ograničen period. To će olakšati prilagođavanje doze, poboljšaće komplijansu i smanjiti rizik od zloupotrebe ili pogrešne primene leka (posebno i.v. primene).

Tokom supstitucione terapije treba redovno sprovoditi analize urina (nadgledati skupljanje uzoraka) na opijate (uključujući kvantitativno određivanje), barbiturate, metakvalon i benzodiazepine, a gde je potrebno i na kokain i amfetamin, kao i na njihove metabolite. Takođe treba proveriti da li kod pacijenta postoje tragovi uboda igle.

Pacijenti mogu imati simptome bola čak i tokom supstitucione terapije. Prvi put kada se ustanovi somatska povezanost, u specijalnim ustanovama za lečenje zavisnosti treba primeniti odgovarajuću dodatnu terapiju analgeticima.

Prekid terapije može dovesti do pojave sindroma obustave, koji se može javiti odloženo.

Respiratorna depresija

Zabeleženi su slučajevi smrti usled respiratorne depresije, naročito kada je buprenorfin bio primenjen u kombinaciji sa benzodiazepinima i alkoholom (videti odeljak 4.5) ili kada se nije primenjivao u skladu sa odobrenim indikacijama i načinom primene (npr. parenteralna primena).

Hepatitis i oštećenje jetre

Prijavljeni su slučajevi ozbiljnog akutnog oštećenja jetre, povezanih sa zloupotrebom (posebno intravenske primene) leka. Oštećenja jetre uglavnom su uočena nakon primene velikih doza i mogu biti posledica mitohondrijalne toksičnosti. Već postojeće ili stečeno oštećenje mitohondrija (genetske bolesti, virusne infekcije (posebno hronični hepatitis C), zloupotreba alkohola, anoreksija i istovremena primena drugih lekova koji dovode do mitohondrijalne toksičnosti (npr. acetilsalicilna kiselina, izoniazid, valproat, amjodaron, analozi antiretroviralnih nukleozida) mogu biti faktori koji doprinose pojavi oštećenja jetre. Ovi faktori se moraju uzeti u obzir pre započinjanja i tokom terapije lekom Buprefex. Kada se posumnja na oštećenje jetre, a uzrok nije poznat, potrebno je dalje ispitivanje. U zavisnosti od rezultata ispitivanja, primena leka Buprefex se može prekinuti, ali uz oprez kako bi se izbegao nastanak sindroma obustave ili relaps zavisnosti od droga. Ako se terapija nastavlja, potrebno je pažljivo pratiti funkciju jetre.

Ovaj lek može izazvati simptome obustave terapije opioda ako se primeni kod pacijenta zavisnog od opioda i to nakon manje od 4 sata od poslednjeg uzimanja heroina ili drugih kratkodelujućih opioda, ili ako se primeni nakon manje od 24 sata od poslednje doze metadona (videti odeljak 4.2). Nasuprot tome, simptomi obustave mogu takođe biti povezani sa suboptimalnim doziranjem.

Buprenorfin može izazvati pospanost, koja može biti potencirana drugim centralno delujućim supstancama, kao što su alkohol, trankvilizeri, sedativi, hipnotici (videti odeljak 4.5).

Poremećaji disanja povezani sa snom

Opioidi mogu izazvati poremećaje disanja povezane sa snom, uključujući centralnu apneju u snu (CAS) i hipoksemiju povezanu sa snom. Upotreba opioida povećava rizik od CAS na način zavisen od doze. Kod pacijenata koji se javljaju sa CAS, razmotrite smanjenje ukupne doze opioida.

Rizik od istovremene primene sedativa kao što su benzodiazepini ili slični lekovi

Istovremena primena leka Buprefex i sedativa kao što su benzodiazepini ili slični lekovi može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog postojanja ovih rizika, istovremeno propisivanje leka Buprefex sa ovim sedativnim lekovima rezervirano je samo za pacijente kod kojih druga terapija nije moguća. Ako se donese odluka o propisivanju leka Buprefex istovremeno sa sedativnim lekovima, treba propisati najmanju efikasnu dozu i dužina trajanje terapije treba da bude što je moguće kraća.

Pacijente treba pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U ovom slučaju, strogo je preporučeno da se pacijent i njegov negovatelj informišu i da budu svesni postojanja ovih simptoma (videti odeljak 4.5).

Serotoninski sindrom

Istovremena primena leka Buprefex i drugih serotonergičkih lekova, kao što su MAO inhibitori, selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (*engl. selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i norepinefrina (*engl. serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI) ili triciklični antidepresivi, može dovesti do serotoninskog sindroma, potencijalno životno ugrožavajućeg stanja (videti odeljak 4.5).

Ako je klinički opravdana istovremena primena sa drugim serotonergičkim lekovima, savetuje se pažljivo praćenje pacijenta, posebno tokom započinjanja terapije i povećanja doze.

Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promene mentalnog statusa, nestabilnost autonomnog nervnog sistema, neuromuskularne poremećaje i/ili gastrointestinalne simptome.

U slučaju sumnje na serotoninski sindrom, potrebno je smanjiti dozu leka ili obustaviti terapiju u zavisnosti od težine simptoma.

Ovaj lek može izazvati ortostatsku hipotenziju.

Studije na životinjama, kao i kliničko iskustvo, pokazali su da buprenorfin može izazvati zavisnost, ali u manjoj meri nego morfin. Postojeća zavisnost od opijata ne može da se poništi supstitucionom terapijom. Veoma je važno poštovati preporuke za započinjanje terapije, prilagođavanje doziranja i praćenje pacijenata (videti odeljak 4.2).

Poseban oprez je potreban kod pacijenata sa:

- povredama glave i povećanim intrakranijalnim pritiskom;
- epileptičnim napadima;
- hipotenzijom;
- hipertrofijom prostate i stenozom uretera;
- astmom ili respiratornom insuficijencijom (prijavljeni su slučajevi respiratorne depresije pri primeni buprenorfina);
- insuficijencijom bubrega (30 % primenjene doze se izlučuje putem bubrega; zato eliminacija putem bubrega može da bude produžena);
- insuficijencijom jetre (metabolizam buprenorfina u jetri može da bude promenjen).

S obzirom na to da CYP3A4 inhibitori (videti odeljak 4.5) mogu povećati koncentraciju buprenorfina u plazmi, sa posebnim oprezom treba titrirati dozu kod pacijenata koji su već na terapiji CYP3A4 inhibitorima. Kod ovih pacijenata, manje doze se mogu pokazati odgovarajućim.

Potrebno je upozoriti sportiste da ovaj lek može izazvati pozitivnu reakciju na „*anti-doping*“ testovima.

Ovaj lek sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, potpunim nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorcijom, ne smeju da uzimaju ovaj lek.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po tableti, odnosno suštinski je „bez natrijuma“.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kontraindikovane kombinacije lekova

Inhibitori monoaminooksidaze (MAO): Kada su MAO inhibitori primenjeni u periodu od 2 nedelje pre primene opioidnog petidina, primećene su životno ugrožavajuće interakcije koje su uticale na centralni nervni sistem (na respiratornu funkciju i cirkulaciju). Slične interakcije sa buprenorfinom se ne mogu isključiti (videti odeljak 4.3).

Kombinacije koje se ne preporučuju

Alkohol: Alkohol povećava sedativno dejstvo buprenorfina, što predstavlja opasnost prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Buprenorfin ne treba uzimati zajedno sa alkoholnim pićima ili lekovima koji sadrže alkohol.

Prijavljeni su smrtni ishodi usled predoziranja nakon istovremenog uzimanja buprenorfina, benzodiazepina i alkohola.

Kombinacije koje treba primenjivati sa oprezom

Sedativni lekovi kao što su benzodiazepini ili slični lekovi: Istovremena primena opioida sa sedativnim lekovima kao što su benzodiazepini ili slični lekovi povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog dodatnog depresornog uticaja na CNS. Dozu i trajanje istovremene primene treba ograničiti (videti odeljak 4.4).

Drugi depresori centralnog nervnog sistema: Drugi derivati opioida (analgetici i antitusici kao što su metadon, dekstropropoksifen, kodein, dekstrometorfan i noskapin), određeni antidepresivi, sedativni antagonisti H1-receptora, barbiturati, anksiolitici osim benzodiazepina, neuroleptici, klonidin i slične supstance. Ove kombinacije povećavaju depresiju centralnog nervnog sistema.

Istovremena upotreba leka Buprefex sa gabapentinoidima (gabapentin i pregabalin) može dovesti do respiratorne depresije, hipotenzije, duboke sedacije, kome ili smrti (videti odeljak 4.4).

Serotonergički lekovi, kao što su MAO inhibitori, selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI), inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i norepinefrina (SNRI) ili triciklični antidepresivi, zbog povećanog rizika od serotoninskog sindroma, potencijalno životno ugrožavajućeg stanja (videti odeljak 4.4).

Istovremena primena buprenorfina sa antiholinergičkim lekovima ili lekovima sa antiholinergičkim dejstvom (npr. triciklični antidepresivi, antihistaminici, antipsihotici, miorelaksansi, antiparkinsonici) može dovesti do povećanja antiholinergičkih neželjenih reakcija.

Uticaji **opioida sa punim agonističkim dejstvom** kao što su morfin i slični analgetici, mogu da budu umanjeni zbog parcijalnog agonističkog dejstva buprenorfina.

Fenprokumon: Prijavljena je suspektna interakcija između buprenorfina primenjenog kao injekcija i fenprokumona, koja je dovela do pojave purpura.

Uticaji drugih lekova na buprenorfin

Inhibitori ili induktori CYP3A4, CYP2C19 i CYP2D6:

Buprenorfin se metaboliše posredstvom CYP3A4. Studija interakcije buprenorfina sa ketokonazolom (snažan inhibitor CYP3A4) dovela je do povećanja vrednosti C_{max} i AUC (engl. *area under the curve*) buprenorfina i, u manjoj meri, norbuprenorfina (približno 70% i 50%, tim redom).

Istovremena primena buprenorfina i snažnih inhibitora CYP3A4 (npr. azolni antimikotici kao što su ketokonazol ili itrakonazol, eritromicin, gestoden, troleandomicin, inhibitori HIV proteaze kao što su ritonavir, indinavir, nelfinavir i sakvinavir) može dovesti do značajnog povećanja koncentracije buprenorfina i norbuprenorfina u plazmi. Ovakve kombinacije treba izbegavati ili pažljivo pratiti, jer će možda biti potrebno smanjiti dozu.

Interakcija buprenorfina sa induktorima CYP3A4 nije ispitana, zato se preporučuje pažljivo praćenje pacijenata koji uzimaju lek Buprefex ukoliko istovremeno koriste i induktore enzima CYP3A4 kao što su fenobarbital, karbamazepin, fenitoin i rifampicin.

Uticaji buprenorfina na druge lekove

Pokazano je da je buprenorfin inhibitor CYP2D6 i CYP3A4 u *in vitro* uslovima. Čini se da je rizik od inhibitornog dejstva pri terapijskim koncentracijama *in vivo* nizak, ali se ne može isključiti. Kada se buprenorfin primenjuje u kombinaciji sa drugim lekovima koji su supstrati CYP2D6 ili CYP3A4, moguće je da će koncentracije ovih lekova u plazmi biti povećane i zato može postojati rizik od pojave dozno-zavisnih neželjenih reakcija. Buprenorfin ne inhibira enzim CYP2C19 *in vitro*. Uticaji buprenorfina na druge enzime koji metabolišu lekove nije ispitano.

Do danas nije primećena značajna interakcija sa **kokainom**, koji se najčešće koristi pri zloupotrebi u kombinaciji više lekova zajedno sa opioidima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primeni leka Buprefex kod trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Mogući rizik kod ljudi nije poznat. Primena velikih doza buprenorfina na kraju trudnoće, čak i kada ona kratko traje, može uzrokovati respiratornu depresiju kod novorođenčadi.

Tokom poslednjeg trimestra trudnoće, hronična primena buprenorfina može izazvati sindrom obustave kod novorođenčadi. Zbog toga, primena buprenorfina se ne preporučuje tokom trudnoće.

Dojenje

Buprenorfin i njegovi metaboliti se izlučuju u majčino mleko. Na pacovima je dokazano da buprenorfin ima potencijal da inhibira laktaciju. Zbog toga dojenje treba prekinuti tokom terapije lekom Buprefex.

Plodnost

Nema podataka o uticaju buprenorfina na plodnost kod čoveka. Studije na pacovima nisu pokazale neželjene uticaje na plodnost (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Buprenorfin može izazvati pospanost, naročito ako se koristi u kombinaciji sa alkoholom ili depresorima centralnog nervnog sistema. Zbog toga je potreban oprez prilikom upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama (videti odeljak 4.5).

Osobama koje iz medicinskih razloga primaju supstance koje izazivaju zavisnost ili lekove koji potencijalno mogu uticati na njihovu sposobnost upravljanja vozilima, može se, na individualnoj osnovi, odobriti upravljanje vozilima, uz odgovarajuću lekarsku potvrdu.

4.8. Neželjena dejstva

Pojava neželjenih dejstava zavisi od praga tolerancije pacijenta, koji je veći kod zavisnika od droge nego u opštoj populaciji.

Veoma često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Retko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Veoma retko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Poremećaji imunskog sistema

Retko: angioneurotski edem, anafilaktički šok.

Psihijatrijski poremećaji

Retko: halucinacije.

Poremećaji nervnog sistema

Često: glavobolja, nesvestica, vrtoglavica.

Vaskularni poremećaji

Često: ortostatska hipotenzija.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Retko: bronhospazam, respiratorna depresija (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Gastrointestinalni poremećaji

Često: konstipacija, mučnina, povraćanje.

Nepoznato: zubni karijes.

Hepatobilijarni poremećaji

Retko: povećanje vrednosti transaminaza, nekroza jetre, hepatitis (videti odeljak 4.4).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Retko: osip, urtikarija, svrab.

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Često: nesanica, astenija, pospanost, prenojavanje.

Zavisnost od lekova

Ponovljena upotreba leka Buprefex može dovesti do zavisnosti od lekova, čak i pri terapijskim dozama. Rizik od zavisnosti od lekova može varirati u zavisnosti od individualnih faktora rizika pacijenta, doze i trajanja lečenja opioidima (videti odeljak 4.4).

Kod pacijenata sa izraženom zavisnošću od psihoaktivnih supstanci, početna primena buprenorfina može izazvati dejstvo apstinencijalne krize slično dejstvu koje je izazvano primenom naloksona.

U slučaju i.v. zloupotrebe, prijavljene su lokalne reakcije, ponekad septičke i potencijalno ozbiljni akutni hepatitis (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Zbog svog parcijalno agonističkog delovanja na opioidne receptore, teoretski se čini da buprenorfin ima širok raspon bezbednosti.

Glavni simptom predoziranja buprenorfinom je respiratorna depresija, koja može dovesti do respiratornog zastoja i smrti.

U slučaju nenamernog predoziranja, potrebno je preduzeti opšte suportivne mere, uključujući pažljivo praćenje respiratornog i kardiološkog statusa pacijenta.

Terapija: Potrebno je primeniti simptomatsku terapiju respiratorne depresije, poštujući standardne mere intenzivne nege. Ako se koristi opioidni antagonist (npr. nalokson), potrebno je uzeti u obzir dugo trajanje delovanja buprenorfina.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Ostali lekovi koji deluju na nervni sistem; lekovi koji se upotrebljavaju u opioidnoj zavisnosti.

ATC šifra: N07BC01

Buprenorfin je parcijalni agonist/antagonist opioidnih receptora koji se vezuje za μ (mi) i κ (kapa) receptore u mozgu. Njegova aktivnost u opioidnoj terapiji održavanja se pripisuje njegovom sporom reverzibilnom vezivanju za μ receptore, što tokom dužeg perioda, može da smanji potrebu kod pacijenata zavisnika od opioida.

Kao parcijalni agonist opioidnih receptora, buprenorfin ima širok raspon bezbednosti i njegovi depresorni uticaji, posebno na srčane i respiratorne funkcije, su umereni.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon oralne primene, buprenorfin podleže metabolizmu prvog prolaska kroz jetru sa N-dealkilacijom i konjugacijom sa glukuronskom kiselinom u tankom crevu i jetri. Zbog toga je primena ovog leka oralnim putem neodgovarajuća.

Apsolutna bioraspoloživost buprenorfina nakon sublingvalne primene nije tačno utvrđena, ali se procenjuje da iznosi između 15 i 30%. Maksimalne koncentracije u plazmi postižu se 90 minuta nakon sublingvalne primene, a odnos maksimalne doze i koncentracije u plazmi je linearan, u dozama između 2 mg i 16 mg.

Distribucija

Resorpcija buprenorfina je praćena brзом distribucionom fazom i poluvremenom eliminacije od 2 do 5 sati.

Biotransformacija

Buprenorfin se metaboliše 14-N-dealkilacijom i konjugacijom sa glukuronskom kiselinom. Klinički podaci potvrđuju da je CYP3A4 odgovoran za N-dealkilaciju buprenorfina. N-desalkil-buprenorfin je μ (mi) agonist sa slabom intrinzičkom aktivnošću.

Eliminacija

Eliminacija buprenorfina je dvo- ili troeksponencijalna, sa dugom fazom terminalne eliminacije od 32 sata, delom zbog produžene ponovne resorpcije buprenorfina nakon intestinalne hidrolize konjugovanih derivata, a delom zbog velike lipofilnosti molekula buprenorfina.

Buprenorfin se najvećim delom eliminiše putem fecesa (70%) bilijarnom ekskrecijom glukurokonjugovanih metabolita, a ostatak se izlučuje urinom.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci nisu pokazali poseban rizik kod ljudi na osnovu konvencionalnih studija akutne toksičnosti i toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala.

Ispitivanja teratogenosti sprovedena na pacovima i kunićima pokazala su da buprenorfin nije embriotoksičan

ili teratogen. Nisu prijavljena neželjena dejstva na plodnost ili opšte reproduktivne funkcije kod pacova, iako je nakon intramuskularnog i oralnog načina primene zapažen visok peri- i postnatalni mortalitet kod ovih vrsta zbog poteškoća tokom porođaja i poremećaja laktacije kod ženki. Dodatno, oralna primena velikih doza kod majki tokom gestacije i laktacije, imala je za posledicu blago kašnjenje u razvoju određenih neuroloških funkcija (refleks ispravljanja i reakcija trzaja) kod novorođenih pacova.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Laktoza, monohidrat;
Manitol;
Skrob, kukuruzni;
Povidon;
Limunska kiselina, monohidrat;
Natrijum-citrat;
Magnezijum-stearat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

PVC/PVdC/PVC-Alu blister.
Pakovanje sadrži 7 tableta.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

MEDIKUNION DOO BEOGRAD, Višnjička 57A, Beograd - Palilula

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Buprefex, sublingvalne tablete, 7 x (2 mg): 005145231 2025

Buprefex, sublingvalne tablete, 7 x (8 mg): 005145888 2025

9. DATUM PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 26.03.2021.

Datum poslednje obnove dozvole: 17.09.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2026.