

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

§ ▲
Bupensan™, 2 mg, sublingvalne tablete

§ ▲
Bupensan™, 8 mg, sublingvalne tablete

INN: buprenorfin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Bupensan, 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 45,453 mg laktoze, monohidrat.

Bupensan, 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 182,171 mg laktoze, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sublingvalna tableta.

Bupensan, 2 mg, sublingvalne tablete:

Bele do skoro bele, ovalne ravne tablete, zakošenih ivica.

Bupensan, 8 mg, sublingvalne tablete:

Bele do skoro bele, ovalne ravne tablete, zakošenih ivica.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

Terapija lekom Bupensan 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 primenu 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 opioida. Na početku terapije potrebno je praćenje pacijenata najmanje jednom nedeljno.

Da bi se smanjio rizik od zloupotrebe, preporučuje se da se lek primenjuje svakodnevno u lekarskoj ordinaciji/apoteci i pod nadzorom. Svakodnevna primena u lekarskoj ordinaciji/apoteci treba da bude deo standardne procedure, a odstupanje od ovog pravila treba da bude izuzetak samo u posebnim slučajevima (npr. raspored rada).

Započinjanje terapije:

Početna doza je od 0,8 mg do 4 mg, primenjeno 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 Bupensan dostupan samo u jačinama od 2 mg i 8 mg.

- **Kod pacijenta koji su zavisni od opioida kod kojih nije bilo simptoma apstinencije:** Na početku terapije, dozu buprenorfina treba primeniti najmanje 4 sata nakon poslednje primene opioida ili pri pojavi prvih simptoma apstinencije.
- **Kod pacijenta koji su na terapiji metadonom:** Pre započinjanja terapije buprenorfinom, dozu metadona treba smanjiti na maksimalnih 30 mg/dan. Buprenorfin može da izazove pojavu simptoma apstinencijalne krize kod pacijenata koji su zavisni od metadona. Prelazak sa supstitucione terapije metadonom na terapiju drugim lekom uvek treba da se vrši u saradnji sa lekarom koji sprovodi prethodnu supstitucionu terapiju i lekara koji započinje novu terapiju. Ovi lekari bi trebalo zajednički da odrede budući tok terapije.

Prilagodavanje doze i terapija 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 se pojedinačna doza treba izdavati svakodnevno.

Smanjivanje doze i završetak terapije:

Nakon što se postigne zadovoljavajući period stabilizacije, doza se može postepeno smanjivati uz prethodnu saglasnost pacijenta i pod strogim nadzorom dok se ne postigne potpuni prekid lečenja. Dostupnost sublingvalnih tableta jačina 2 mg i 8 mg dozvoljava postepenu titraciju doze ka nižim dozama. U slučaju da se zahteva titracija doze manjim jačinama leka ka nižim dozama, treba koristiti druge buprenorfin sublingvalne tablete manje dozne jačine. Pacijente treba pratiti nakon završetka terapije buprenorfinom zbog potencijalnog povratka 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 oštećenom funkcijom jetre

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

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Prilagođavanje doze nije potrebno kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega. Preporučuje se oprez pri doziranju kod pacijenta sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (videti odeljak 5.2).

Adolescenti

Lek Bupensan 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 staviti pod jezik i držati je dok se potpuno ne rastvori (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 teške lokalne reakcije, ponekad uključujući i reakcije u vidu sepse.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na buprenorfn ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Pacijenti koji su trenutno ili koji su tokom prethodne 2 nedelje bili na terapiji inhibitorima monoamino oksidaze (engl. *Monoamine oxidase inhibitors*, MAOI).
- 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 Bupensan se preporučuju samo za terapiju zavisnosti od opioida.

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

Ovo se može desiti ako se sublingvalna tableta buprenorfina distribuira na nezakonit način direktno, bilo od strane pacijenata kojima je namenjen ili nekog drugog pojedinca, ili ako se lek ne zaštiti od krađe bilo 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 funkcije jetre.

Ako se zavisnost održava manje od godinu dana ili se radi o pacijentima mlađim od 20 godina, sa posebnom pažnjom treba razmotriti pitanje da li je indikovana supstituciona terapija.

Supstitucionna terapija se može započeti tek nakon što je pacijent obavješten o svim aspektima lečenja i kada je potvrdio pristanak za terapiju potpisivanjem saglasnosti. Pre započinjanja lečenja buprenorfinom, zavisnost pacijenta od opioida mora biti potvrđena pozitivnim rezultatom analize urina na opijate.

Kada se započne terapija lekom Bupensan, lekar treba da bude upoznat sa da buprenorfin ima profil parcijalnog agonista. Buprenorfin se vezuje za μ (mi) i κ (kapa) opioidne receptore i može izazvati simptome apstinencije kod pacijenata zavisnih od opioida.

Uspeh lečenja buprenorfinom zavisiće od propisane doze i od kombinovanih (medicinskih, psiholoških, socijalnih i edukativnih) aktivnosti preduzetih tokom lečenja pacijenta.

Preporučuje se propisivanje Bupensan, sublingvalnih tableta samo na ograničeni period. Ovo 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 pregled urina (nadgledati uzimanje uzoraka) na opijate (uključujući kvantitativno određivanje), barbiturate, metakvalon i benzodiazepine, a po potrebi i na kokain i amfetamine kao i njihove metabolite. Takođe treba proveriti da li kod pacijenta postoje tragovi uboda igle. Pacijenti mogu imati simptome bola čak i tokom supstitucione terapije. Kada se utvrdi somatska povezanost, u specijalnim ustanovama za lečenje zavisnosti treba primeniti odgovarajuću dodatnu terapiju analgeticima. Prekid terapije može dovesti do pojave apstinencijalnog sindroma, koji se može kasnije javiti.

Respiratorna depresija

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

Hepatitis i oštećenje jetre

Prijavljivani su slučajevi ozbiljnog akutnog oštećenja jetre, povezanih sa zloupotrebom (naročito intravenskom primenom) leka. Oštećenje jetre je uglavnom primećeno nakon primene velikih doza, a može biti posledica mitohondrijske toksičnosti. Već postojeća ili stečena oštećenja mitohondrija (genska oštećenja, virusne infekcije (posebno hronični hepatitis C), zloupotreba alkohola, anoreksija i istovremena primena drugih lekova koji dovode do mitohondrijalne toksičnosti (npr. acetilsalicilna kiselina, izoniazid, valproat, amiodaron, analozi antiretrovirusnih nukleozida) mogu biti faktori koji doprinose nastanku oštećenja jetre. Svi ovi faktori moraju biti uzeti u obzir pre započinjanja i tokom terapije lekom Bupensan. Kada se posumnja na oštećenje jetre, a uzrok nije poznat, potrebna je dalje ispitivanje. U zavisnosti od rezultata ispitivanja, primenu leka Bupensan prekinuti ali uz oprez kako bi se izbegao nastanak apstinencijalnog sindroma ili relaps zavisnosti od droga. Ako se terapija nastavlja, potrebno je pažljivo pratiti funkciju jetre.

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

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

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

Istovremena primena leka Bupensan 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 Bupensan sa ovim sedativnim lekovima treba da bude rezervisano samo za pacijente kod kojih alternativne

opcije lečenja nisu moguće. Ako se donese odluka da se istovremeno uzima lek Bupensan sa sedativima, treba koristiti najmanju efektivnu dozu, a trajanje terapije treba da bude što je moguće kraće. Pacijente treba pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. S obzirom na navedeno, strogo je preporučljivo da se pacijenti i njihovi staratelji informišu o tome i budu svesni postojanja ovih simptoma (videti odeljak 4.5).

Serotoninski sindrom

Istovremena primena buprenorfina i drugih serotonergičkih lekova, kao što su MAO inhibitori, selektivni inhibitori ponovnog uzimanja serotonina (*engl. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI*), inhibitori ponovnog uzimanja serotonin 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, neuromišićne poremećaje i/ili gastrointestinalne simptome.

U slučaju sumnje na serotoninski sindrom, treba razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije 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 se poništiti 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;
- konvulzivnim poremećajima;
- hipotenzijom;
- hipertrofijom prostate i stenozom uretere;
- astmom ili respiratornom insuficijencijom (zabeleženi su slučajevi respiratorne depresije pri primeni buprenorfina);
- insuficijencijom bubrega (30% primenjene doze se izlučuje putem bubrega; eliminacija putem bubrega može da bude produžena);
- insuficijencijom jetre (metabolizam buprenorfina u jetri može da bude promenjen).

Kako inhibitori CYP3A4 (videti odeljak 4.5) mogu uzrokovati povećanje koncentracije buprenorfina u plazmi, titraciju doze treba izvršiti sa posebnim oprezom kod pacijenata koji već uzimaju inhibitore CYP3A4. Kod ovih pacijenata manje doze se mogu pokazati odgovarajućim.

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

Lek Bupensan sadrži laktozu, monohidrat.

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kombinacije koje su kontraindikovane

Inhibitori monoamionooksidaze (MAOI): Kada su MAOI primenjeni u periodu od 2 nedelje pre primene opioda petidina, primećene su životno ugrožavajuće interakcije koje su uticale na centralni nervni sistem (na respiratornu funkciju i cirkulaciju). Slične interakcije sa buprenorfinom ne mogu se isključiti (takođe 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 se ne treba uzimati istovremeno sa alkoholnim pićima ili lekovima koji sadrže alkohol.

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

Kombinacije koje treba primenjivati sa oprezom

Sedativi kao što su benzodiazepini i slični lekovi: Istovremena primena opioda sa sedativima kao što su benzodiazepini ili srodni lekovi povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog dodatnog depresivnog uticaja na CNS. Dozu i trajanje istovremene primene treba ograničiti (videti odeljak 4.4).

Drugi depresori centralnog nervnog sistema: Drugi derivati opiodna (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.

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

Uticaji **potpunih opiodnih agonista**, kao što su morfin i srodni analgetici, mogu da budu umanjeni zbog parcijalnog agonističkog dejstva buprenorfina.

Fenprokumon: Prijavljena je sumnja na interakciju između injekcije buprenorfina i fenprokumona, što je rezultiralo purpustom.

Uticaj drugih lekova na buprenorfin

Inhibitori ili induktori CYP3A4, CYP2C19 i CYP2D6:

Buprenorfin se metaboliše pomoću CYP3A4. Studija interakcije buprenorfina sa ketokonazolom (snažni inhibitor CYP3A4) dovela je do povećanja vrednosti C_{max} i PIK (površina ispod krive) buprenorfina (približno 70% i 50%, tim redom) i, u manjoj meri, norbuprenorfina.

Istovremena primena buprenorfina i snažnih inhibitora CYP3A4 (npr. azolnih antimikotika, kao što su ketokonazol ili itrakonazol, eritromicin, gestoden, troleandomicin, inhibitori HIV proteaze poput ritonavira, indinavira, nelfinavira i sakvinavira) može dovesti do znatno povećanih koncentracija buprenorfina i norbuprenorfina. Kombinaciju treba izbegavati ili pažljivo nadgledati, jer može biti potrebno smanjenje doze.

Interakcija buprenorfina sa induktorima CYP3A4 nije istražena, zato se preporučuje da se pacijenti koji primaju buprenorfin pažljivo prate ako se istovremeno daju induktori enzima kao što su fenobarbiton, karbamazepin, fenitoin i rifampicin.

Uticaji buprenorfina na druge lekove

Pokazalo se da je buprenorfin *in vitro* inhibitor CYP2D6 i CYP3A4 *in vitro*. Čini se da je rizik od inhibicije u terapijskim koncentracijama *in vivo* mali, ali se ne može isključiti. Kada je buprenorfin primenjuje u kombinaciji sa drugim lekovima koji su supstrati CYP2D6 ili CYP3A4, moguće je da će koncentracije ovih lekova u plazmi biti povećana i zato može postojati rizik od pojave dozno-zavisnih neželjenih reakcija. Buprenorfin ne inhibira enzim CYP2C19 *in vitro*. Uticaj na druge enzime koji metabolišu lekove nije ispitan.

Do danas nije primećena ni jedna značajna interakcija sa **kokainom**, supstancom koja se najčešće koristi pri zloupotrebi u kombinaciji više lekova sa opioidima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primeni leka Bupensan kod trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Mogući rizik kod ljudi nije poznat. Primena velikih doza buprenorfina na kraju trudnoće, može uzrokovati respiratornu depresiju kod novorođenčadi. Tokom poslednjeg trimestra trudnoće, dugotrajna 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 može da inhibira laktaciju. Zbog toga dojenje treba prekinuti tokom terapije lekom Bupensan .

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. Lek Buprefex pripada opojnim drogama, ima snažan uticaj na psihofizičke sposobnosti; za vreme terapije nije dozvoljeno upravljanje vozilima ni rad sa mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Pojava neželjenih dejtava zavisi od praga tolerancije pacijenta koji je veći kod zavisnika od droga nego u opštoj populaciji.

Veoma često ($\geq 1/10$), Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), Retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), Veoma retko ($< 1/10000$) i 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

Hepatobilijarni poremećaji

Retko: povećane 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: nesаница, astenija, pospanost, znojenje

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

U slučaju i.v. zloupotrebe, prijavljene se 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 zastoja disanja i smrti.

Ukoliko dođe do nenamernog predoziranja, treba preduzeti opšte suportivne mere, uključujući pažljivo praćenje respiratornog i kardiološkog statusa pacijenta.

Terapija: Treba započeti simptomatsku terapiju respiratorne depresije, poštujući standardne mere intenzivne nege. Ako se koristi opioidni antagonist (npr. nalokson), treba 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 opioidni parcijalni agonist/antagonist 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 opioidni agonist, 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 prolaza kroz jetru sa N-dealkilacijom i konjugacijom sa glukuronskom kiselinom u tankom crevu i jetri. Zbog toga je oralna primena ovog leka neodgovarajuća.

Apsolutna bioraspoloživost buprenorfina nakon sublingvalne primene nije tačno utvrđena, ali se pretpostavlja da je 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 putem 14-N-dealkilacije i glukurokonjugacije. Klinički podaci potvrđuju da je CYP3A4 odgovoran za N-dealkilaciju buprenorfina.

N-dealkil-buprenorfin je μ (mi) agonist sa slabom intrizičkom aktivnošću.

Eliminacija

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

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

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija akutne toksičnosti i toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

Ispitivanja teratogenosti sprovedena na pacovima i kunićima pokazala su da buprenorfin nije embriotoksičan ili teratogen. Nisu prijavljena neželjena dejstva na plodnost ili opštu reproduktivnu funkciju 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.. Pored toga, oralna primena velikih doza kod majki tokom perioda 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

Unutrašnje pakovanje je blister (PVC/PVdC/PVC-Aluminijum) koji sadrži 7 tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 1 blister (ukupno 7 tableta) i Uputstvo za lek.

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

PMC GROUP DOO BEOGRAD, Dvadesetsedmog Marta 28/13, sprat 3, Beograd - Palilula

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

Bupensan, sublingvalne tablete, 7 x (2 mg): 515-01-04088-18-001

Bupensan, sublingvalne tablete, 7 x (8 mg): 515-01-04089-18-001

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

Datum prve dozvole: 16.03.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2021.