

## САЖЕТАК КАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКА

### 1. ИМЕ ЛЕКА

§ ▲  
Buprenorfin Alkaloid<sup>®</sup>, 2 mg, сублингвалне таблете

§ ▲  
Buprenorfin Alkaloid<sup>®</sup>, 8 mg, сублингвалне таблете

ИНН: buprenorfin

### 2. КВАЛИТАТИВНИ И КВАНТИТАТИВНИ САСТАВ

Buprenorfin Alkaloid, 2 mg, сублингвалне таблете

Једна сублингвална таблета садржи 2 mg бупренорфина (у облику бупренорфин-хидрохлорида).  
Помоћна супстанца са потврђеним дејством: лактоза, монохидрат.  
Једна сублингвална таблета садржи 33,08 mg лактозе, монохидрат.

Buprenorfin Alkaloid, 8 mg, сублингвалне таблете

Једна сублингвална таблета садржи 8 mg бупренорфина (у облику бупренорфин-хидрохлорида).  
Помоћна супстанца са потврђеним дејством: лактоза, монохидрат.  
Једна сублингвална таблета садржи 30,90 mg лактозе, монохидрат.

За листу свих помоћних супстанци, видети одељак 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕУТСКИ ОБЛИК

Сублингвална таблета.

Buprenorfin Alkaloid, 2 mg, сублингвалне таблете

Округле, биконвексне, необложене таблете беле боје, пречника 6,5 mm, са утиснутом ознаком стрелице "→" на једној страни и утиснутом ознаком "2" на другој страни.

Buprenorfin Alkaloid, 8 mg, сублингвалне таблете

Округле, биконвексне, необложене таблете беле боје, пречника 6,5 mm, са утиснутом ознаком стрелице "→" на једној страни и утиснутом ознаком "8" на другој страни.

### 4. КЛИНИЧКИ ПОДАЦИ

#### 4.1. Терапијске индикације

Терапија замене код зависности од опиоида, у склопу медицинске, социјалне и психолошке терапије.

#### 4.2. Дозирање и начин примене

Дозирање

Терапија је намењена за примену код одраслих и адолесцената узраста од 16 година и старијих који су пристали да се лече од опиоидне зависности.

### Мере опреза које треба узети у обзир пре започињања терапије

Пре започињања лечења, лекари треба да буду упознати са тим да бупренорфин има парцијално агонистичко дејство на опиоидне рецепторе, што може изазвати апстиненцијални синдром код пацијената зависних од опиоида и треба узети у обзир који је тип опиоидне зависности (тј. дуго- или кратко- делујући опиоиди), време последње употребе опиоида и степен опиоидне зависности. Да би се избегла нагла појава апстиненцијалне кризе, терапију бупренорфином треба започети када се јаве објективни и јасни знаци апстиненцијалне кризе, (нпр. резултат већи од 12 на Клиничкој скали апстиненције од опиоида (енгл. *Clinical Opioid Withdrawal Scale, COWS*)).

- *Код пацијената који су зависни од хероина и краткоделујућих опиоида:* прву дозу бупренорфина треба узети када се појаве објективни знаци апстиненције, али не раније од 6 сати после последњег узетог опиоида.

- *За пацијенте који су на терапији метадоном:* пре почетка терапије леком Buprenorfin Alkaloid, доза метадона треба да се редукује на максималних 30 mg/дан. Бупренорфин може да изазове појаву симптома апстиненцијалне кризе код пацијената који су зависни од метадона. Прву дозу бупренорфина треба узети само када се појаве објективни знаци апстиненције и не раније од 24 сата након што је пацијент последњи пут узео метадон, због дугог полувремена елиминације метадона.

Пре почетка терапије препоручује се одређивање основних вредности функције јетре и документовање статуса вирусног хепатитиса.

### *Увођење терапије:*

Почетна доза је од 0,8 mg до 4 mg, примењено као појединачна дневна доза.

### *Прилагођавање дозе и доза одржавања*

Дозу бупренорфина треба постепено повећавати у складу са клиничким ефектом код сваког пацијента појединачно и не треба да се пређе максимална појединачна дневна доза од 32 mg. Доза се титрира у складу са поновном проценом клиничког и психолошког статуса пацијента.

### *Смањивање дозе и завршетак терапије*

Када се постигне задовољавајући период стабилизације, доза се може постепено смањити на нижу дозу одржавања; када се то сматра одговарајућим, терапија код неких пацијената се може прекинути. Доступност сублингвалних таблета у јачинама од 2 mg и 8 mg, дозвољава титрацију дозе ка нижим дозама. Пацијенте треба пратити након завршетка терапије бупренорфином због потенцијалног релапса болести.

### Посебне популације

#### *Старији пацијенти*

Безбедност и ефикасност бупренорфина код пацијената старијих од 65 година није установљена.

#### *Оштећење функције јетре*

Код пацијената који су позитивни на вирусни хепатитис, истовремено користе друге лекове и/или имају постојећу дисфункцију јетре, постоји ризик од већег оштећења функције јетре. Пацијенте треба надгледати због знакова и симптома токсичности или предозирања изазваних повећаним концентрацијама бупренорфина (видети одељак 4.4). Бупренорфин треба користити са опрезом код пацијената са инсуфицијенцијом јетре (видети одељак 5.2). Бупренорфин је контраиндикуван код пацијената са тешком инсуфицијенцијом јетре (видети одељак 4.3).

#### *Оштећење функције бубрега*

Прилагођавање дозе бупренорфина углавном није потребно код пацијената са оштећењем функције бубрега. Опрез се препоручује при дозирању код пацијената са тешким оштећењем функције бубрега,

код којих може бити потребно прилагођавање дозе (клиренс креатинина <30 mL/min) (видети одељак 5.2).

#### Педијатријска популација

Бупренорфин је контраиндикуван код деце млађе од 16 година (видети одељак 4.3).

#### Начин примене

Примена је сублингвална. Лекари морају обавестити пацијенте да је сублингвална употреба једини ефективан и безбедан пут примене овог лека. Таблете треба да се држе под језиком док се не растопе, што обично траје 5 до 10 минута.

### **4.3. Контраиндикације**

- Преосетљивост на бупренорфин или на било коју од помоћних супстанци наведених у одељку 6.1.
- Деца млађа од 16 година.
- Тешка респираторна инсуфицијенција.
- Тешка инсуфицијенција јетре.
- Акутни алкохолизам или *delirium tremens*.
- Дојење.

### **4.4. Посебна упозорења и мере опреза при употреби лека**

Лек Buprenorfin Alkaloid се препоручује само за терапију опиоидне зависности. Такође се препоручује да лекар који прописује терапију обезбеди свеобухватно збрињавање пацијената зависних од опиоида.

#### Погрешна употреба, злоупотреба и употреба лека у сврхе за које није намењен

Бупренорфин се може погрешно употребити или злоупотребити на сличан начин као и други опиоиди, легални или забрањени. Неки ризици погрешне употребе и злоупотребе укључују предозирање, ширење вирусних инфекција, које се преносе крвљу или локализованих инфекција, респираторну депресију и оштећење функције јетре. Погрешна употреба бупренорфина од стране неког другог осим пацијента којем је бупренорфин намењен представља додатни ризик од појаве нових зависника који користе бупренорфин као примарни наркотик/дрогу и може се десити и ако се лек дистрибуира за забрањену употребу директно, од стране пацијента коме је намењен или ако се лек не заштити од крађе.

Субоптимална терапија бупренорфином може довести до погрешне употребе лека од стране пацијента, доводећи до предозирања или прекида лечења. Пацијент који је субдозирао бупренорфином може наставити да реагује на неконтролисане симптоме апстиненцијалне кризе, тако да се сам лечи опиоидима, алкохолем или другим седативима-хипнотичима као што су бензодиазепини.

Да би се смањио ризик од погрешне употребе, злоупотребе и употребе лека у сврхе за које није намењен, лекари треба да предузму одговарајуће мере опреза приликом прописивања и издавања бупренорфина, као што је избегавање прописивања вишеструких количина лека на почетку лечења, као и да спроводе посете пацијента за клиничко праћење које одговара степену стабилности пацијента.

#### Ризик од истовремене употребе седатива као што су бензодиазепини или слични лекови

Истовремена употреба бупренорфина и седатива као што су бензодиазепини или слични лекови може довести до седације, респираторне депресије, коме и смрти. Због постојања ових ризика, истовремено прописивање са овим седативним лековима резервисано је за пацијенте код којих алтернативна терапија није могућа. Уколико је донета одлука да се пропише бупренорфин истовремено са

седативним лековима, треба прописати најмању ефикасну дозу и дужина трајања терапије треба да буде што је могуће краћа.

Пацијента треба пажљиво пратити због знакова и симптома респираторне депресије и седације. У овом случају, строго је препоручено да се пацијент и његов старатељ информишу и да буду свесни о постојању ових симптома (видети одељак 4.5).

#### Респираторна депресија

Смртни случајеви услед респираторне депресије су забележени, нарочито када је бупренорфин био примењен у комбинацији са бензодиазепинима (видети одељак 4.5) или када се бупренорфин није примењивао у складу са одобреним индикацијама и начином примене. Смртни случајеви су такође забележени везано за истовремену примену бупренорфина и других депресора, као што су алкохол или други опиоиди. Ако се бупренорфин примењује код особа које нису зависне од опиоида и нису развиле толеранцију на дејства опиоида, може доћи до по живот опасне респираторне депресије.

Овај лек треба пажљиво примењивати код пацијената са респираторном инсуфицијенцијом (нпр. хронична опструктивна болест плућа, астма, плућно срце, смањен капацитет плућа, хипоксија, хиперкапнија, већ постојећа респираторна депресија или кифосколиоза).

Бупренорфин може, код деце и особа које нису зависне, приликом случајног или намерног гутања изазвати тешку, по живот опасну (фаталну), респираторну депресију. Потребно је заштитити децу и особе које нису зависне од изложености овом леку.

#### ЦНС депресија

Бупренорфин може узроковати поспаност, нарочито ако се узме заједно са алкохолом или депресорима централног нервног система (као што су бензодиазепини, анксиолитици, седативи или хипнотици) (видети одељке 4.5 и 4.7).

#### Зависност

Бупренорфин је парцијални агонист  $\mu$ -опиоидних рецептора и хронична примена изазива зависност опиоидног типа. Студије на животињама, као и клиничко искуство, показале су да бупренорфин може изазвати зависност, али у нижем степену него пуни агонисти.

Не препоручује се нагли прекид терапије јер може доћи до синдрома обуставе примене лека који може имати одложен почетак.

#### Хепатитис и поремећаји јетре

Случајеви акутног оштећења јетре су пријављени код пацијената зависних од опиоида и у клиничким испитивањима и у постмаркетиншким извештајима о нежељеним догађајима. Спектар абнормалности се креће од пролазних асимптоматских повећања вредности јетрених трансаминаза до пријављених случајева цитолитичког хепатитиса, инсуфицијенције јетре, хепатичке некрозе, хепатореналног синдрома, хепатичке енцефалопатије и смрти. У многим случајевима, присуство већ постојећих абнормалности ензима јетре, генетске болести, инфекције вирусом хепатитиса Б или хепатитиса Ц, злоупотреба алкохола, анорексија, истовремена употреба других потенцијално хепатотоксичних лекова или примена лека путем инјекције, могу бити узрок или могу допринети оштећењу јетре. Ови основни фактори морају бити узети у обзир пре прописивања лека Buprenorfin Alkaloid, као и за време терапије. Када се сумња на оштећење јетре, захтева се даља биолошка и етиолошка евалуација. У зависности од добијених резултата, потребно је прекинути лечење, али уз опрез тако да се спречи настанак симптома обуставе и поновно враћање на недозвољену употребу дроге. Ако се лечење настави, треба пажљиво пратити функцију јетре.

Код свих пацијената треба спроводити тестове функције јетре у редовним интервалима.

#### Преципитација синдрома обуставе опиоида

Када се започиње терапија бупренорфином, важно је да лекари буду свесни да бупренорфин има профил парцијалног агонисте. Сублингвална примена бупренорфина може преципитирати симптоме обуставе лека код пацијената зависних од опиоида, посебно ако се примењује пре него што је престао агонистички ефекат од претходне/погрешне употребе опиоида. Да би се избегли преципитирани симптоми обуставе, терапију треба започети када су видљиви објективни знаци и симптоми умерене обуставе (видети одељак 4.2).

#### Оштећење функције јетре

Утицај оштећења функције јетре на фармакокинетику бупренорфина испитан је у постмаркетиншкој студији. Бупренорфин се метаболише у великој мери у јетри, концентрације бупренорфина у плазми су биле више код пацијената са умереним и тешким оштећењем функције јетре. Пацијенте треба надгледати због знакова и симптома преципитиране обуставе опиоида, токсичности или предозирања изазваних повећаним концентрацијама бупренорфина. Лек Buprenorfin Alkaloid треба користити са опрезом код пацијената са умереним оштећењем функције јетре (видети одељке 4.3 и 5.2). Код пацијената са тешком хепатичком инсуфицијенцијом примена бупренорфина је контраиндикована.

#### Оштећење функције бубрега

Излучивање путем бубрега има релативно мали удео (око 30%) у укупном клиренсу бупренорфина; стога, генерално није потребно прилагођавање дозе засновано на бубрежној функцији. Метаболити бупренорфина кумулирају се код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом. Препоручује се опрез при дозирању пацијената са тешким оштећењем функције бубрега (клиренс креатинина <30 mL/min) (видети одељак 5.2).

#### Употреба код адолесцената

Због недостатка података о употреби код адолесцената (узраста од 16 до 18 година), пацијенте у овој узрасној групи треба пажљиво пратити током лечења.

#### Општа упозорења везана за примену опиоида

- Опиоиди могу проузроковати ортостатску хипотензију код амбулантних пацијената.
- Опиоиди могу повећати притисак цереброспиналне течности, што може узроковати епилептичне нападе, тако да опиоиде треба користити опрезно код пацијената са повредом главе, интракранијалним лезијама, другим стањима у којима се повећава цереброспинални притисак или код пацијената са појавом епилептичних напада у анамнези.
- Опиоиде треба користити опрезно код пацијената са хипотензијом, хипертрофијом простате или стенозом уретре.
- Миоза изазвана опиоидима, промене у нивоу свести или промене у перцепцији бола као симптоми болести могу ометати процену пацијента или маскирати дијагнозу или клинички ток пратеће болести.
- Опиоиде треба користити опрезно код пацијената са микседемом, хипотиреоидизмом или инсуфицијенцијом коре надбубрега (нпр. Адисонова болест).
- Показано је да опиоиди повећавају интраходолахални притисак и треба их опрезно користити код пацијената са дисфункцијом билијарног тракта.
- Опиоиде треба примењивати са опрезом код старијих или ослабљених пацијената.

#### Помоћне супстанце са потврђеним дејством

Овај лек садржи лактозу, монохидрат. Пацијенти са ретким наследним обољењем интолеранције на галактозу, недостатком лактазе или глукозно-галактозно маласорпцијом, не смеју користити овај лек.

### **4.5. Интеракције са другим лековима и друге врсте интеракција**

Бупренорфин се не сме узимати са:

- алкохолним пићима или лековима који садрже алкохол. Алкохол повећава седативно дејство бупренорфина (видети одељак 4.7).

Бупренорфин треба да се примењује са опрезом када се употребљава заједно са:

- седативним лековима као што су бензодиазепини и слични лекови. Истовремена употреба опиоида са седативима као што су бензодиазепини или слични лекови повећава ризик од седације, респираторне депресије, коме и смрти, због адитивног депресорног утицаја на ЦНС. Дозу и трајање истовремене употребе треба ограничити (видети одељак 4.4);
- осталим депресорима централног нервног система; другим опиоидним дериватима (метадон, аналгетици и антитусици); одређеним антидепресивима, седативним антагонистима  $H_1$  рецептора, барбитуратима, другим анксиолитицима осим бензодиазепина, неуролептицима, клонидином и сродним супстанцама. Ове комбинације повећавају депресију централног нервног система. Смањен степен будности може бити опасан при управљању возилима и руковању машина;
- опиоидним аналгетицима: одговарајућа аналгезија може бити тешко постигнута када се пуни опиоидни агонист примењује код пацијената који примају бупренорфин. Постоји могућност предозирања пуним агонистом, нарочито када се покушава превладати парцијални агонистички утицај бупренорфина или када се концентрације бупренорфина у плазми смањују;
- налтрексоном: ово је опиоидни антагонист који може блокирати фармаколошка дејства бупренорфина. Код пацијената зависних од опиоида који су на терапији бупренорфином, налтрексон може довести до изненадног почетка продужених и интензивних симптома обуставе опиоида. Код пацијената који су тренутно на терапији налтрексоном, намеравано терапијско дејство бупренорфина може бити блокирано налтрексоном;
- СYP3A4 инхибиторима: студија интеракција бупренорфина са кетоконазолом (потентан инхибитор СYP3A4) резултирала је повећањем вредности  $C_{max}$  и РИК бупренорфина (приближно 70% и 50%, тим редом) и, у мањој мери, метаболита норбупренорфина. Пацијенте који су на терапији бупренорфином треба пажљиво пратити и може бити потребно смањење дозе, уколико је бупренорфин комбинован са потентним СYP3A4 инхибиторима (нпр. инхибитори протеазе као што је ритонавир, нелфинавир или индинавир, или антигљивични азоли као што је кетоконазол и итраконазол, или макролидни антибиотици);
- СYP3A4 индукторима: Истовремена употреба индуктора СYP3A4 са бупренорфином може смањити концентрације бупренорфина у плазми, што потенцијално доводи до субоптималног лечења опиоидне зависности бупренорфином. Препоручено је да се пацијенти који примају бупренорфин пажљиво прате ако се истовремено употребљавају и индуктори ензима (нпр. фенбарбитал, карбамазепин, фенитоин, рифампицин). Према томе, може бити потребно прилагодити дозе бупренорфина или СYP3A4 индуктора;
- инхибиторима моноаминоксидазе (МАОИ): На основу искуства са морфином, могуће је појачање дејства опиоида.

#### **4.6. Плодност, трудноћа и дојење**

##### Трудноћа

Нема одговарајућих података о примени бупренорфина код трудница.

Бупренорфин треба користити током трудноће само уколико потенцијална корист превазилази потенцијални ризик по фетус.

На крају трудноће, бупренорфин може изазвати респираторну депресију код новорођенчади, чак иако је коришћен у кратком временском периоду. У току последњег триместра трудноће, дуготрајна употреба бупренорфина може изазвати синдром обуставе код новорођенчади (нпр. хипертонија, неонатални тремор, неонатална агитација, миоклонус или конвулзије). Синдром је обично одложен од неколико сати до неколико дана након рођења.

Због дугог полувремена елиминације бупренорфина, на крају трудноће потребно је размотрити могућност праћења неонаталног развоја током неколико дана, како би се спречио ризик од појаве респираторне депресије или синдрома обуставе код новорођенчади.

##### Дојење

Бупренорфин и његови метаболити пролазе у мајчино млеко. На пацовима је доказано да бупренорфин има потенцијал да инхибира лактацију. Због тога треба престати са дојењем током терапије бупренорфином (видети одељак 4.3).

#### 4.7. Утицај лека на способност управљања возилима и руковања машинама

Бупренорфин може изазвати поспаност, вртоглавицу и поремећај размишљања, посебно током увођења терапије и прилагођавања дозе. Када се узима заједно са алкохолом или депресорима централног нервног система, дејство ће вероватно бити израженије (видети одељке 4.4 и 4.5). Лек Buprenorfin Alkaloid припада опојним дрогама, има снажан утицај на психофизичке способности; за време терапије није дозвољено управљање моторним возилима ни рад са машинама.

#### 4.8. Нежељена дејства

##### Сажетак безбедносног профила

Најчешће пријављене нежељене реакције на лек, биле су оне које су повезане са симптомима обуставе (нпр. инсомнија, главобоља, мучнина и хиперхидроза) и бол.

##### Табеларни приказ нежељених реакција

Табела 1 сумира:

- нежељене реакције пријављене током пивоталних клиничких испитивања. Учесталост могућих нежељених дејстава наведених у наставку је дефинисана коришћењем следеће конвенције: веома често ( $\geq 1/10$ ); често ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), непознато (не може се проценити на основу доступних података);
- најчешће пријављене нежељене реакције током постмаркетиншког праћења. Укључени су догађаји који се појављују у најмање 1% извештаја здравствених радника и који се сматрају очекиваним. Учесталост догађаја који нису пријављени у пивоталним студијама не може се проценити и дати су као догађаји непознате учесталости.

Табела 1. Нежељена дејства добијена из пивоталних клиничких студија и/или постмаркетиншког искуства разврстана по системима органа

Класа система органа	Веома често ( $\geq 1/10$ )	Често ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )	Непознато
<i>Инфекције и инфестације</i>		Бронхитис Инфекција Инфлуенца Фарингитис Ринитис	
<i>Поремећаји крви и лимфног система</i>		Лимфаденопатија	
<i>Поремећаји метаболизма и исхране</i>		Смањен апетит	
<i>Психијатријски поремећаји</i>	Инсомнија	Агитација Анксиозност Депресија Непријатељско понашање Нервоза Параноја Неуобичајено размишљање	Зависност од лекова

<i>Поремећаји нервног система</i>	Главобоља	Вртоглавица Хипертонија Мигрена Парестезије Сомноленција Синкопа Тремор	
<i>Поремећаји ока</i>		Поремећај сузења Мидријаза	
<i>Кардиолошки поремећаји</i>		Палпитације	
<i>Васкуларни поремећаји</i>		Вазодилатација	
<i>Респираторни, торакални и медијастинални поремећаји</i>		Кашаљ Диспнеа Зевање	
<i>Гастроинтестинални поремећаји</i>	Мучнина	Бол у абдомену Констипација Дијареја Сувоћа уста Диспепсија Гастроинтестинални поремећај Флатуленција Поремећај зуба Повраћање	
<i>Поремећаји коже и поткожног ткива</i>	Хиперхидроза	Осип	
<i>Поремећаји мишићно-коштано-везивног система и везивног ткива</i>		Артралгија Бол у леђима Бол у костима Спазми мишића Мијалгија Бол у врату	
<i>Поремећаји репродуктивног система и дојки</i>		Дисменореја	
<i>Општи поремећаји и реакције на месту примене</i>	Синдром обуставе Бол	Астенија Бол у грудима Дрхтавица Слабост Периферни едем Пирексија	Синдром обуставе код новорођенчади

#### Опис одабраних нежељених реакција

У наставку је сажетак осталих извештаја о нежељеним догађајима пријављених у постмаркетиншком периоду, који се сматрају озбиљним или значајним:

- У случају i.v. злоупотребе, пријављене су локалне реакције, које могу бити понекад септичне (апсцес, целулитис) и пријављен је потенцијално озбиљан акутни хепатитис и друге инфекције као што су пнеумонија, ендокардитис (видети одељак 4.4).



- Код пацијената са израженом зависношћу од опиоида, почетна примена бупренорфина може изазвати ефекат апстиненцијалне кризе сличан ефекту који је изазван применом налоксона.
- Најчешћи знаци и симптоми преосетљивости укључују осип, уртикарију и пруритус. Забележени су случајеви бронхоспазма, ангиоедема и анафилактичког шока (видети одељак 4.3).
- Пораст вредности трансминаза, хепатитис, акутни хепатитис, цитолитички хепатитис, жутица, хепаторенални синдром, хепатичка енцефалопатија и некроза јетре су забележени (видети одељак 4.4).
- Синдром обуставе код новорођенчади забележен је код новорођенчади жена које су примале бупренорфин у току трудноће. Синдром може бити блажи од оног код пуног  $\mu$ -опиоидног агонисте и може бити одложеног почетка. Природа синдрома може варирати у зависности од историје употребе лека код мајке (видети одељак 4.6).
- Халуцинације, ортостатска хипотензија, ретенција урина и вертиго су забележени.

#### Пријављивање нежељених реакција

Пријављивање сумњи на нежељене реакције после добијања дозволе за лек је важно. Тиме се омогућава континуирано праћење односа користи и ризика лека. Здравствени радници треба да пријаве сваку сумњу на нежељене реакције на овај лек Агенцији за лекове и медицинска средства Србије (АЛИМС):

Агенција за лекове и медицинска средства Србије  
 Национални центар за фармаковигиланцу  
 Војводе Степе 458, 11221 Београд  
 Република Србија  
 факс: +381 (0)11 39 51 131  
 website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **4.9. Предозирање**

### Симптоми

Главни симптом који захтева интервенцију у случају предозирања је респираторна депресија, као резултат депресије централног нервног система, која може водити до респираторног застоја и смрти. Прелиминарни симптоми предозирања могу такође да укључују сомноленцију, амблиопију, миозу, хипотензију, мучнину, повраћање и/или поремећаје говора.

### Терапија

Потребно је увести опште потпорне мере, укључујући пажљиво праћење респираторног и кардиолошког статуса пацијента. Потребно је увести симптоматску терапију респираторне депресије, а затим спровести стандардне мере интензивне неге. Потребно је осигурати проходност дисајних путева као и помоћну и контролисану вентилацију. Пацијента треба пребацивати у установу где постоји комплетна опрема за реанимацију.

Употреба опиоидног антагонисте (нпр. налоксон) се препоручује без обзира на умерено дејство које он може да има на уклањање респираторних симптома изазваних бупренорфином у поређењу са његовим дејством на пуног опиоидног агонисту.

Приликом одређивања трајања терапије која је потребна да неутралише предозирање, треба узети у обзир дуготрајно дејство бупренорфина. Налоксон се може елиминисати брже од бупренорфина, што омогућава повратак претходно контролисаних симптома предозирања бупренорфином.

## **5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАЦИ**

### **5.1. Фармакодинамски подаци**

**Фармакотерапијска група:** Остали лекови који делују на нервни систем; Лекови који се употребљавају у опиоидној зависности

**АТЦ шифра:** N07BC01

#### Механизам дејства

Бупренорфин је опиоидни парцијални агонист/антагонист који се везује за  $\mu$  (ми) и  $\kappa$  (капа) рецепторе у мозгу. Његова активност у опиоидној терапији одржавања се приписује његовом спором реверзибилном везивању за  $\mu$  рецепторе што током дужег периода може смањити потребу пацијената зависних од опиоида.

#### Клиничка ефикасност и безбедност

Током клиничких фармаколошких студија код испитаника зависних од опијата, бупренорфин показује највеће ефекте за већину параметара, укључујући позитивно расположење, „добар ефекат“ и респираторну депресију.

### **5.2. Фармакокинетички подаци**

#### Ресорпција

Када се узима орално, бупренорфин подлеже метаболизму првог пролаза кроз јетру са N-деалкилацијом и коњугацијом са глукуронском киселином у танком цреву. Употреба овог лека оралним путем је зато неодговарајућа.

Максимална концентрација у плазми се постиже 90 минута након сублингвалне примене и однос максималне дозе-концентрације је линеаран, у дозама између 2 mg и 16 mg.

#### Дистрибуција

Ресорпција бупренорфина је праћена брзом дистрибуционом фазом и полувременом елиминације од 2 до 5 сати.

#### Биотрансформација и елиминација

Бупренорфин се метаболише оксидацијом путем 14-N-деалкилације до N-дезалкил-бупренорфина (такође познатог као норбупренорфин) цитохромом P450 CYP3A4 и коњугацијом са глукуронском киселином примарног молекула и деалкилованих метаболита. Норбупренорфин је  $\mu$  (ми) агонист са слабом интритичком активношћу.

Елиминација бупренорфина је би-или три-експоненцијална, са дугом терминалом фазом елиминације од 20 до 25 сати, због ресорпције бупренорфина после интестиналне хидролизе коњугованих деривата, и због високе липофилне природе молекула.

Бупренорфин се највећим делом излучује путем фецеса билијарном екскрецијом глукурокоњугованих метаболита (70%), а остатак се елиминише урином.

#### Оштећење функције јетре

Ефекат оштећења функције јетре на фармакокинетику бупренорфина и налоксона праћен је у постмаркетиншком истраживању.

Табела 2 сумира резултате клиничког испитивања у коме је одређена изложеност бупренорфину и налоксону након примене бупренорфин/налоксон 2 mg/0,5 mg сублингвалних таблета код здравих испитаника и код испитаника са различитим степеном оштећења функције јетре.

Табела 2. Утицај оштећења функције јетре на фармакокинетичке параметре бупренорфина после примене бупренорфина/налоксона (релативна промена у односу на здраве испитанике)
--

ФК параметар	Благо оштећење функције јетре ( <i>Child-Pugh Class A</i> ) (n=9)	Умерено оштећење функције јетре ( <i>Child-Pugh Class B</i> ) (n=8)	Тешко оштећење функције јетре ( <i>Child-Pugh Class C</i> ) (n=8)
<b>Бупренорфин</b>			
C <sub>max</sub>	Вредност повећана 1,2 пута	Вредност повећана 1,1 пута	Вредност повећана 1,7 пута
PK <sub>last</sub>	Слично контролној групи	Вредност повећана 1,6 пута	Вредност повећана 2,8 пута

Свеукупно, изложеност бупренорфину у плазми повећала се приближно 3 пута код пацијената са тешким оштећењем функцијом јетре.

### 5.3. Претклинички подаци о безбедности лека

Акутна токсичност бупренорфина је одређена на мишевима и пацовима после оралне и парентералне примене. Медијана леталне дозе (LD<sub>50</sub>), код мишева је била 26, 94 и 261 mg/kg за интравенску, интраперитонеалну и оралну примену, тим редом. LD<sub>50</sub> вредности код пацова су биле 35, 243, и 600 mg/kg за интравенску, интраперитонеалну и оралну примену, тим редом.

Када се одређеној врсти ловачких паса (биглови) континуирано даје доза субкутано у току једног месеца, резус мајмунима орално један месец и пацовима и бабунима интрамускуларно шест месеци, бупренорфин показује ниску токсичност у ткивима и ниску биохемијску токсичност.

Из испитивања тератогености на пацовима и кунићима, закључено је да бупренорфин није ембриотоксичан или тератоген, и нема значајан ефекат на одвикавање од дојења. Није било нежељених дејстава на плодност или општу репродуктивну функцију код пацова, иако је при високим интрамускуларним дозама (5 mg/kg/дан) код мајки дошло до одређених потешкоћа приликом порођаја и до високог степена неонаталног морталитета.

Након 52 недеље примене оралне дозе од 75 mg/kg/дан код паса се јавила минимална до умерена хиперплазија билијарног пута удружена са перибилијарном фиброзом.

## 6. ФАРМАЦЕУТСКИ ПОДАЦИ

### 6.1. Листа помоћних супстанци

Лактоза, монохидрат;  
Манитол;  
Скроб, кукурузни;  
Лимунска киселина, безводна;  
Натријум-цитрат;  
Повидон К30;  
Натријум-стеарилфумарат.

### 6.2. Инкомпатибилност

Није применљиво.

### 6.3. Рок употребе

Две (2) године.

#### **6.4. Посебне мере упозорења при чувању**

Овај лек не захтева посебне температурне услове чувања.  
Чувати у оригиналном паковању, ради заштите од светлости и влаге.

#### **6.5. Природа и садржај паковања**

Vuprenorfin Alkaloid, 7 x 2 mg, сублингвалне таблете:

Унутрашње паковање је Al/PVC блистер, који садржи 7 таблета.  
Спољашње паковање је сложива картонска кутија која садржи 1 блистер (укупно 7 таблета) и Упутство за лек.

Vuprenorfin Alkaloid, 28 x 2 mg, сублингвалне таблете:

Унутрашње паковање је Al/PVC блистер, који садржи 7 таблета.  
Спољашње паковање је сложива картонска кутија која садржи 4 блистера (укупно 28 таблета) и Упутство за лек.

Vuprenorfin Alkaloid, 7 x 8 mg, сублингвалне таблете:

Унутрашње паковање је Al/PVC блистер, који садржи 7 таблета.  
Спољашње паковање је сложива картонска кутија која садржи 1 блистер (укупно 7 таблета) и Упутство за лек.

Vuprenorfin Alkaloid, 28 x 8 mg, сублингвалне таблете:

Унутрашње паковање је Al/PVC блистер, који садржи 7 таблета.  
Спољашње паковање је сложива картонска кутија која садржи 4 блистера (укупно 28 таблета) и Упутство за лек.

#### **6.6. Посебне мере опреза при одлагању материјала који треба одбацити након примене лека (и друга упутства за руковање леком)**

Сву неискоришћену количину лека или отпадног материјала након његове употребе треба уклонити у складу са важећим прописима.

### **7. НОСИЛАЦ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ**

АЛКАЛОИД Д.О.О. БЕОГРАД  
Праховска 3  
Београд

### **8. БРОЈЕВИ ДОЗВОЛА ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ**

Vuprenorfin Alkaloid, сублингвалне таблете, 7 x 2 mg: 515-01-05174-19-001  
Vuprenorfin Alkaloid, сублингвалне таблете, 28 x 2 mg: 515-01-05175-19-001  
Vuprenorfin Alkaloid, сублингвалне таблете, 7 x 8 mg: 515-01-05176-19-001  
Vuprenorfin Alkaloid, сублингвалне таблете, 28 x 8 mg: 515-01-05177-19-001

### **9. ДАТУМ ПРВЕ ДОЗВОЛЕ И ОБНОВЕ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ**

**Датум прве дозволе:**

Vuprenorfin Alkaloid, сублингвалне таблете, 7 x 2 mg: 10.03.2010.  
Vuprenorfin Alkaloid, сублингвалне таблете, 28 x 2 mg: 10.03.2010.

Viprenorfin Alkaloid, сублингвалне таблете, 7 x 8 mg: 10.03.2010.  
Viprenorfin Alkaloid, сублингвалне таблете, 28 x 8 mg: 10.03.2010.

**Датум обнове дозволе:**

Viprenorfin Alkaloid, сублингвалне таблете, 7 x 2 mg: 07.08.2020.  
Viprenorfin Alkaloid, сублингвалне таблете, 28 x 2 mg: 07.08.2020.  
Viprenorfin Alkaloid, сублингвалне таблете, 7 x 8 mg: 07.08.2020.  
Viprenorfin Alkaloid, сублингвалне таблете, 28 x 8 mg: 07.08.2020.

**10. ДАТУМ РЕВИЗИЈЕ ТЕКСТА**

Август, 2020.