

Sp. zn. sukls240777/2024

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Buprenorphine Alkaloid 2 mg sublingvální tablety

Buprenorphine Alkaloid 8 mg sublingvální tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna sublingvální tableta obsahuje 2 mg buprenorfinu (ve formě buprenorfin-hydrochloridu)

Pomocná látka: každá sublingvální tableta obsahuje 33,08 mg monohydrátu laktosy

Jedna sublingvální tableta obsahuje 8 mg buprenorfinu (ve formě buprenorfin-hydrochloridu)

Pomocná látka: každá sublingvální tableta obsahuje 30,90 mg monohydrátu laktosy

Pomocné látky se známým účinkem:

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Sublingvální tableta

2 mg: bílá kulatá bikonvexní nepotahovaná tableta s vyraženým číslem „2“ na jedné straně a vyraženým znakem “→” na straně druhé.

8 mg: bílá kulatá bikonvexní nepotahovaná tableta s vyraženým číslem „8“ na jedné straně a vyraženým znakem “→” na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Substituční léčba závislosti na opioidech v rámci specializované medicínské, sociální a psychologické péče.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčba je určena pro užití u dospělých a mladistvých ve věku od 15 let, souhlasících s léčbou své závislosti.

Při zahájení léčby buprenorfinem si musí být lékař vědom částečného agonistického profilu molekuly na μ opioidní receptory, který může uspošit abstinenční symptomy u nemocných závislých na opioidech.

Před zahájením léčby je třeba vzít v úvahu typ závislosti na opioidech (např. krátkodobá nebo dlouhodobá), interval od posledního užití opioidů a stupeň závislosti na opioidech. Léčba buprenorfinem musí být zahájena při jasných objektivních abstinenčních příznacích, aby nedošlo k jejich uspíšení.

- U pacientů závislých na drogách opioidního typu, kteří neprodělali abstinenční syndrom: při zahájení léčby by měla být podána dávka buprenorfinu alespoň 6 hodin po požití poslední dávky opioidu nebo při prvních známkách abstinenčního syndromu.
- U pacientů užívajících methadon: před zahájením léčby buprenorfinem by měla být dávka methadonu snížena na maximálně 30 mg/den; nicméně buprenorfin může u pacientů užívajících methadon uspíšit abstinenční syndrom.

Zahájení léčby

Zahajovací dávka se pohybuje v rozmezí 0,8 - 4 mg a podává se jako jediná denní dávka.

Úprava dávkování a udržovací dávka

Dávka buprenorfinu se musí progresivně zvyšovat v závislosti na klinickém účinku u každého pacienta a neměla by překročit 24 mg podaných v jediné denní dávce. Dávka se titruje podle opakovaného hodnocení klinického a psychologického stavu pacienta.

V první fázi léčby je doporučena denní přidělování buprenorfinu pacientovi. Později, jakmile je pacient stabilizován, je možné mu předat tablety přípravku na několik dnů léčby (maximálně na 7 dnů, podle lokálních požadavků).

Redukce dávky a ukončení léčby:

Poté, co se podaří dosáhnout uspokojivě dlouhého období stabilizace, může být dávka buprenorfinu postupně snížena na nižší udržovací dávku a v některých případech, pokud je to vhodné, může být léčba přerušena.

Skutečnost, že tablety přípravku jsou k dispozici v silách 2 mg a 8 mg, umožňuje titraci směrem k nižším dávkám. Po ukončení léčby buprenorfinem je třeba pacienty sledovat vzhledem k potenciálnímu riziku relapsu.

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce jater:

Vliv jaterního poškození na farmakokinetiku buprenorfinu není znám. Jelikož je buprenorfin rozsáhle metabolizován, očekávají se u pacientů se středně závažným až závažným jaterním poškozením vyšší plazmatické hladiny.

Pacienti s poruchou funkce ledvin:

U pacientů s ledvinnou nedostatečností není přizpůsobení dávkování nutné. Opatrnost je doporučena u pacientů se závažným ledvinným poškozením ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) (viz bod 5.2.).

Způsob podání

Lék se aplikuje pod jazyk. Lékař musí pacienta důkladně poučit, že podání pod jazyk je jediným účinným a dobře snášeným způsobem podání léku. Tableta musí být držena pod jazykem, dokud se nerozpustí, což obvykle trvá 5 až 10 minut.

Před zahájením léčby je doporučeno provedení základních jaterních funkčních testů a test na virovou hepatitidu. U pacientů s pozitivním výsledkem testu na virovou hepatitidu, současně užívajících další léky

(viz bod 4.5.) a/nebo s již existující jaterní dysfunkcí existuje zvýšené riziko urychleného poškození jater (viz bod 4.4.).

Cíle léčby a ukončení léčby

Před zahájením léčby přípravkem Buprenorphine Alkaloid má být společně s pacientem dohodnuta strategie léčby včetně délky léčby a cílů léčby. Během léčby má lékař s pacientem často komunikovat, aby zhodnotil potřebu pokračování léčby, zvážil její ukončení a v případě potřeby upravil dávkování. Pokud pacient již nevyžaduje léčbu přípravkem Buprenorphine Alkaloid, může být vhodná dávka postupně snižovat, aby se předešlo příznakům z vysazení (viz bod 4.4).

4.3. Kontraindikace

- Hypersezitivita na léčivou látku buprenorfin nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Děti a dospívající do 15 let.
- Závažná respirační insuficience.
- Závažná jaterní insuficience.
- Akutní alkoholismus nebo delirium tremens
- Kojení

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vzhledem k nedostatku údajů u dospívajících (15 – 18 let) smí být buprenorfin u této věkové skupiny použit pouze se zvýšenou opatrností.

Varování

Buprenorfin je doporučen pouze pro léčbu závislosti na drogách opioidního typu. Doporučuje se též, aby léčbu předepsal lékař, který zajistí úplnou kontrolu léčby pacienta závislého na drogách.

Riziko plynoucí ze současného užívání se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky

Současné užívání přípravku Buprenorphine Alkaloid a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a smrti. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování těchto sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Buprenorphine Alkaloid současně se sedativy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby.

Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známkám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

Serotoninový syndrom

Souběžné podávání přípravku Buprenorphine Alkaloid a dalších serotonergních látek, např. inhibitorů MAO, selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI) nebo tricyklických antidepresiv, může vést k serotoninovému syndromu, což je potenciálně život ohrožující onemocnění (viz bod 4.5).

Pokud je souběžná léčba dalšími serotonergními látkami klinicky opodstatněná, doporučuje se pacienta pečlivě sledovat, a to zejména při zahájení léčby a zvýšení dávky.

Symptomy serotoninového syndromu mohou zahrnovat změny duševního stavu, autonomní nestabilitu, neuromuskulární abnormality a/nebo gastrointestinální symptomy.

V případě podezření na serotoninový syndrom je třeba v závislosti na závažnosti symptomů zvážit snížení dávky nebo přerušování léčby.

Tolerance a porucha užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Při opakovaném podávání opioidů, jako je Buprenorphine Alkaloid, může vzniknout tolerance, fyzická a psychická závislost a porucha užívání opioidů (opioid use disorder, OUD). Lékař musí brát v úvahu riziko zneužití a nesprávného použití (např. zvláště intravenózní cestou), zejména na začátku léčby. Zneužití nebo úmyslné zneužití přípravku Buprenorphine Alkaloid může vést k předávkování a/nebo úmrtí. Riziko vzniku OUD je zvýšené u pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou (rodiče nebo sourozenci) poruch spojených s užíváním návykových látek (včetně poruch spojených s konzumací alkoholu), u současných uživatelů tabáku nebo u pacientů s osobní anamnézou jiných duševních poruch (např. velké deprese, úzkosti a poruchy osobnosti).

Před zahájením léčby přípravkem Buprenorphine Alkaloid a v jejím průběhu mají být s pacientem dohodnuty cíle léčby a plán ukončení léčby (viz bod 4.2).

Pacienty bude třeba sledovat, zda se u nich neprojeví příznaky chování, při kterém vyhledávají drogy (např. příliš časně žádosti o doplnění léků). Zahnuje to i kontrolu souběžného užívání opioidů a psychoaktivních léků (např. benzodiazepinů). U pacientů se známky a příznaky OUD je třeba zvážit konzultaci s odborníkem na léčbu závislosti.

- Zneužití: Jsou známy případy zneužití sublingválních tablet buprenorfinu na nelegálním trhu, buď pacienti samými nebo osobami získávajícími přípravek od pacientů nebo lékárníků. Toto zneužití může způsobit novou závislost na sublingválně užívaném buprenorfinu jako primární droze, s rizikem předávkování, rozšíření virové infekce do krevního oběhu, respirační deprese a poškození jater.

- Urychlení abstinčních příznaků: Při zahájení léčby buprenorfinem si musí být lékař vědom částečného agonistického profilu molekuly na μ opioidní receptory, který může uspišit abstinční symptomy u nemocných závislých na opioidech, zvláště pokud je přípravek podán méně než po 6 hodinách od posledního užití heroinu nebo dalších krátkodobě působících opioidů, nebo pokud je podán méně než po 24 hodinách po užití poslední dávky methadonu. Naopak, abstinční příznaky mohou být také spjaty se suboptimálním dávkováním.

Riziko závažných nežádoucích účinků jako je předávkování nebo selhání léčby je vyšší, pokud pacient užívající sublingvální tablety buprenorfinu pokračuje ve zneužívání opioidů, alkoholu nebo jiných sedativních- hypnotických léků, zvláště benzodiazepinů.

- Závislost: Buprenorfin je částečným agonistou μ opioidních receptorů a jeho chronické užívání způsobuje závislost opioidního typu. Přerušeni léčby může způsobit abstinční syndrom, který může být opožděný.

- Respirační deprese: Bylo hlášeno několik případů úmrtí v důsledku respirační deprese, zejména při podání v kombinaci s benzodiazepiny, gabapentiny (jako je gabapentin a pregabalin) (viz bod 4.5) nebo pokud nebyl buprenorfin užíván tak, jak je předepsáno.

- Poruchy dýchání spojené se spánkem: Opioidy mohou způsobovat poruchy dýchání spojené se spánkem včetně centrální spánkové apnoe (CSA) a hypoxemie spojené se spánkem. Používání opioidů zvyšuje riziko CSA v závislosti na dávce. Je třeba zvážit snížení celkové dávky opioidů u pacientů, u nichž se projevuje CSA.

- Hepatitida, poruchy jaterní funkce: Byly hlášeny případy akutního poškození jater u pacientů závislých na opioidech, a to v klinických studiích i postmarketingových hlášeních nežádoucích účinků. Spektrum jaterních poškození zahrnovalo škálu od přechodného asymptomatického zvýšení jaterních transamináz až k případům jaterního selhání. V mnoha případech byly u pacientů přítomné již před zahájením léčby jaterní enzymové abnormality, infekce hepatitidy B nebo C, pacienti současně užívali potenciálně hepatotoxické léky (acetylsalicylová kyselina, amiodaron, inhibitory preteázy, isoniazid) a příčinný nebo přídavný vliv měly i dále injekčně podávané substance. Tyto faktory musejí být brány v úvahu před předepsáním sublingválních tablet buprenorfinu, i během léčby.

Pokud existuje podezření na jaterní poškození a příčina je neznámá, je nutné další vyšetření. Pokud je podezření, že buprenorfin způsobil jaterní nekrózu nebo žloutenku, léčba musí být přerušena tak rychle,

jak pacientův stav dovolí. U všech pacientů je nutné provádět v pravidelných intervalech jaterní funkční testy.

- U všech pacientů užívajících současně inhibitory CYP3A4 musí být titrování dávek prováděno s velkou opatrností, jelikož inhibitory CYP3A4 mohou zvýšit plazmatickou hladinu buprenorfinu (viz bod 4.5.). Pacienti užívající inhibitory CYP3A4 mohou být léčeni nižšími dávkami buprenorfinu.

- Podávání buprenorfinu může vyvolat ospalost, kterou mohou dále zhoršit ostatní centrálně účinkující látky, jako jsou alkohol, trankvilizéry, sedativa a hypnotika, gabapentinoidy (viz bod 4.5).

- Buprenorfin může způsobit ortostatickou hypotenzi.

- Sportovci by měli být upozorněni na to, že tento léčivý přípravek může vyvolat pozitivní reakci na „antidopingové testy.“

Pediatrická populace

O užití buprenorfinu u dětí do 15 let nejsou žádné údaje, proto se buprenorfin nesmí dětem do 15 let podávat.

Opatření pro použití

Tento přípravek je nutno užívat se zvýšenou opatrností u pacientů s:

- astmatem nebo respirační insuficiencí (při podávání buprenorfinu byly hlášeny případy respirační deprese),

- renální insuficiencí (20 % podané dávky se vylučuje prostřednictvím ledvin; při jejich nedostatečnosti může být proto renální vylučování zpomalené),

- jaterní insuficiencí (při ní může být změněn metabolismus buprenorfinu v játrech).

- Tak jako u jiných opioidů, je třeba opatrnosti u pacientů užívajících buprenorfin, kteří mají poranění hlavy, zvýšený kraniální tlak, hypotenzi, hypertrofii prostaty nebo uretrální stenózou.

Pomocné látky:

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu (viz bod 6.1). Pacienti s dědičnými problémy s intolerancí galaktozy, vrozeným úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktozy by neměli tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v 1 tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Buprenorfin nesmí být užíván spolu s alkoholickými nápoji a léky obsahujícími alkohol, jelikož alkohol zvyšuje sedativní účinek buprenorfinu (viz bod 4.7.).

Buprenorfin musí být podáván s opatrností spolu s:

- Sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky: Současné užívání opioidů spolu se sedativy jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a smrti v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich současného užívání (viz bod 4.4).
- Gabapentinoidy (gabapentin a pregabalin): Současné užívání přípravku Buprenorphine Alkaloid s gabapentinoidy (gabapentin a pregabalin) může vést k respirační depresi, hypotenzi, hluboké sedaci, kómatu nebo úmrtí (viz bod 4.4).
- Ostatními léky s tlumícími účinky na centrální nervový systém: Ostatní opioidní deriváty (např. methadon, analgetika a antitusika); některá antidepresiva, sedativní antagonisté H1-receptorů, barbituráty, anxiolytika jiná než benzodiazepiny, neuroleptika, klonidín a příbuzné látky. Tyto kombinace zvyšují útlum centrálního nervového systému. Snížená úroveň vědomí může být při řízení a ovládání strojů nebezpečná.

- Inhibitory monoaminoxidázy (MAO): Na základě zkušeností s morfinem lze soudit na možnost potencování účinků opioidů.
- Serotonergními léčivými látkami, např. inhibitory MAO, selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI) nebo tricyklickými antidepresivy, neboť dochází ke zvýšení rizika serotoninového syndromu, což je potenciálně život ohrožující onemocnění (viz bod 4.4).
- Anticholinergika nebo léky s anticholinergní aktivitou: Současné podávání buprenorfinu s anticholinergiky nebo léky s anticholinergní aktivitou (např. tricyklická antidepresiva, antihistaminika, antipsychotika, svalová relaxancia, antiparkinsonika) může vést ke zvýšení nežádoucích anticholinergních účinků.
- Dosud nebyly zjištěny žádné významnější interakce buprenorfinu s kokainem, což je látka nejčastěji užívaná osobami závislými na několika drogách současně v kombinaci s opioidy.

Bylo hlášeno podezření na interakci buprenorfinu s fenpropionem projevující se jako purpura.

Studie interakce buprenorfinu s ketokonazolem (účinným inhibitorem CYP3A4) prokázaly zvýšení C_{max} a AUC buprenorfinu (přibližně o 70 %, respektive 50 %) a v menší míře norbuprenorfinu. Pacienti užívající buprenorfin by měli být pečlivě monitorováni a dávka buprenorfinu by měla být při zahájení léčby ketokonazolem snížena na polovinu.

Ačkoli nejsou dostupná data z klinických studií, užívání inhibitorů CYP3A4 (např. gestoden, troleandomycin, inhibitory HIV proteázy- ritonavir, indinavir a saquinavir) může také zvýšit expoziční hladiny buprenorfinu a norbuprenorfinu a při zahájení léčbou musí být také uvaženo podobné snížení dávkování.

Interakce buprenorfinu s induktory CYP3A4 nebyla studována, proto je doporučeno pečlivé monitorování pacientů, kteří užívají současně buprenorfin a induktory (např. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, rifampicin). Užívání těchto induktorů může urychlit metabolismus buprenorfinu. Pokud si pacient stěžuje na snížení účinku přípravku nebo pokud se navrátí touha po zneužití drogy, bude muset být dávka zvýšena. Zvýšení dávky je nezbytné i při návratu touhy po zneužití drogy.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

U lidí nejsou dosud k dispozici dostatečné údaje k vyhodnocení potenciálního malformačního nebo fetotoxického účinku buprenorfinu užívaného v těhotenství.

Vysoké dávky buprenorfinu na konci těhotenství, i krátkodobě užívané, mohou u novorozenců vyvolat respirační depresi. Chronické užívání buprenorfinu matkou během posledních tří měsíců těhotenství může způsobit abstinenci syndrom u novorozence.

Buprenorfin nesmí být v těhotenství užíván, s výjimkou situace, kdy klinický stav matky vyžaduje léčbu buprenorfinem a potenciální přínos léčby převáží potenciální riziko pro plod.

Kojení

U potkanů buprenorfin inhibuje laktaci a produkci mléka. Navíc buprenorfin přechází do mateřského mléka a proto je kojení kontraindikací pro užívání buprenorfinu.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Buprenorfin může způsobit ospalost, zvláště když se užívá spolu s alkoholem nebo s látkami tlumícími centrální nervový systém. Proto se doporučuje opatrnost při řízení a obsluze strojů (viz bod 4.5).

4.8. Nežádoucí účinky

Nástup nežádoucích účinků je závislý na výši prahu tolerance konkrétního pacienta; tento práh je u osob závislých na drogách vyšší než u běžné populace.

Je užitá následující konvence hodnocení výskytu nežádoucích účinků:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy imunitního systému	Velmi vzácné	Anafylaktický šok, angioneurotický edém (Quinckeho), bronchospasmus
Psychiatrické poruchy	Časté	Úzkost, nervozita
	Méně časté	Halucinace
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Insomnie
	Časté	Závrať, ospalost, bolest hlavy
Poruchy oka	Časté	Porucha slzení
Srdeční poruchy	Časté	Změny EKG (QT prodloužení)
Cévní poruchy	Časté	Synkopa, ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté:	Výtok z nosu
	Méně časté	Respirační deprese
Gastrointestinální poruchy	Časté	Zácpa, průjem, nevolnost, zvracení, bolest břicha
	Není známo	Kazivost zubů
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Nekróza jater, hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Pocení
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Astenie, abstinenční příznaky
	Časté	Bolest zad, zimnice

V případě intravenózního zneužití, byly hlášeny lokální, někdy septické, reakce a potenciálně závažná akutní hepatitida (viz bod 4.4.).

Závislost na lécích

Opakované užívání přípravku Buprenorphine Alkaloid může vést k závislosti na lécích, a to i při terapeutických dávkách. Riziko závislosti na lécích se může lišit v závislosti na individuálních rizikových faktorech pacienta, dávkování a délce léčby opioidy (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9. Předávkování

Příznaky:

V případě náhodného předávkování je nezbytné zahájit podpůrná opatření včetně pečlivého monitorování respirační a srdeční funkce pacienta. Hlavním symptomem vyžadujícím zákrok je respirační deprese, která může vést k respirační zástavě a smrti. Jestliže pacient zvrací, je nutné se preventivně postarat, aby neaspiroval zvratky.

Léčba:

Je třeba provádět symptomatickou terapii respirační deprese s následnou standardní intenzivní péčí. Musí být zajištěna průchodnost dýchacích cest pacienta a asistované nebo kontrolované dýchání. Pacient by měl být přemístěn tam, kde je k dispozici kompletní vybavení pro resuscitaci. Doporučuje se použít antagonistu opioidů (např. naloxon), i když může mít, ve srovnání s plnými opioidními atomisty, částečný vliv na navrácení respiračních symptomů buprenorfinu.

Při léčbě předávkování je nutno vzít v úvahu dlouhé trvání účinku přípravku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná léčiva nervového systému: Léčiva k terapii závislosti na opioidech
ATC kód: N07BC01

Mechanismus účinku

Buprenorfin je opioidní částečný agonista/antagonista, který se váže na μ a κ receptory mozku. Jeho aktivita v opioidní odvykací léčbě je dána pomalým reverzibilním uvolňováním jeho vazby na μ receptory, která u závislého pacienta po relativně dlouhou dobu minimalizuje potřebu další dávky drogy.

Klinická účinnost a bezpečnost

V klinických farmakologických studiích u pacientů závislých na opioidech buprenorfin prokázal svůj maximální účinek na několik parametrů, včetně pozitivní nálady, pozitivního působení a respirační deprese.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Při perorálním podání prochází buprenorfin významnou přeměnou při prvním průchodu játry, spolu s N-dealkylací a glukurokonjugací v tenkém střevu. Perorální podávání tohoto léku není proto vhodné.

Maximálních plazmatických koncentrací se dosahuje během 90 minut po podání pod jazyk a vztah mezi maximální dávkou a koncentrací je lineární, v rozmezí 2 mg – 16 mg.

Distribuce

Po absorpci prochází buprenorfin rychlou distribuční fází. Jeho poločas eliminace činí 2 - 5 hodin.

Biotransformace a eliminace

Buprenorfin je oxidativně metabolizován v procesu 14-N-dealkylace na N-dealkylbuprenorfin (také označovaný norbuprenorfin) pomocí cytochromu P450 CYP3A4 a konjugace originální molekuly a

dealkylovaného metabolitu s kyselinou glukuronovou. N-dealkybuprenorfin je μ agonista s jen slabou vlastní aktivitou.

Eliminace buprenorfinu má bi- nebo tri-exponenciální charakter, s dlouhým terminálním eliminačním poločasem v trvání 20 - 25 hodin, a to zčásti v důsledku jeho reabsorpce po intestinální hydrolýze konjugovaného derivátu, a zčásti v důsledku vysoce lipofilního charakteru jeho molekuly.

Buprenorfin se vylučuje převážně ve stolici prostřednictvím žlučové exkrece metabolitů konjugovaných s kyselinou glukuronovou (80 %); zbytek se vylučuje močí.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita buprenorfinu byla stanovena u myši a potkanů po perorálním a parenterálním podání. Střední letální dávka (LD_{50}) u myši byly 26, 94 a 261 mg/kg při intravenózním, intraperitoneálním a perorálním podáním. Hodnoty LD_{50} u potkanů byly 35, 243 a 600 mg/kg při intravenózním, intraperitoneálním a perorálním podáním.

Při chronickém podkožním podávání biglům po dobu 1 měsíce, perorálním 1-měsíčním podáváním opicím rhesus a potkanům a při intramuskulárním podávání pavíanům po dobu 6 měsíců prokázal buprenorfin významný úbytek tkáně a biochemickou toxicitu.

Studie teratogenních účinků u potkanů a králíků umožňují udělat závěr, že buprenorfin není embryotoxický ani teratogenní a nemá významný účinek na dobu odstavení. U potkanů nebyl zaznamenán žádný vliv na plodnost a obecně na reprodukční funkce, nicméně vysoké intramuskulární dávky (5 mg/kg/den) matce způsobily potíže při porodu a vysokou neonatální úmrtnost. Studie u potkanů a králíků prokázaly fetotoxicitu včetně postimplantační ztráty. Navíc, perorální podávání vysokých dávek potkanům během gestace a laktace způsobilo lehké opoždění vývoje některých neurologických funkcí u potomků (vzprímovací reflex a reakce na vylekání).

U psů se po 52 týdenním podávání perorálních dávek 75 mg/kg/den vyskytly lehké až středně závažné hyperplazie žlučového spolu s peribiliární cirhózou.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy
Mannitol
Kukuřičný škrob
Kyselina citrónová
Dihydrát citronanu sodného
Povidon K30
Stearyl fumarát sodný

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

2 roky

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vzdušnou vlhkostí.

6.5. Druh obalu a velikost balení

PVC/AL blistry

Velikost balení: 7, 28, 70 sublingválních tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana - Črnuče
Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

2 mg: 19/735/09-C

8 mg: 19/736/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. 10. 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 23. 3. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

8. 11. 2024