

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1 NÁZEV PŘÍPRAVKU

Addnok 2 mg sublingvální tablety

Addnok 8 mg sublingvální tablety

2 KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2mg sublingvální tablety:

Jedna sublingvální tableta obsahuje buprenorphini hydrochloridum odpovídající buprenorphinum 2 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: laktosa 48 mg.

8mg sublingvální tablety:

Jedna sublingvální tableta obsahuje buprenorphini hydrochloridum odpovídající buprenorphinum 8 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: laktosa 191 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3 LÉKOVÁ FORMA

Sublingvální tablety

Vzhled:

2mg tablety: oválné, bikonvexní, bílé tablety s číslem „2“ vyraženým na jedné straně

8mg tablety: oválné, bikonvexní, bílé tablety s číslem „8“ vyraženým na jedné straně

4 KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Substituční léčba závislosti na opioidech v rámci lékařské, sociální a psychologické léčby.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí probíhat pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou závislosti/návyku na opioidech.

Léčba sublingválními tabletami Addnok je určena pro dospělé, kteří souhlasili s léčbou závislosti na opioidech.

Při zahájení léčby přípravkem Addnok si má být lékař vědom částečného agonistického profilu molekuly buprenorfinu. Buprenorfin se váže na opioidní receptory μ (mý) a κ (kappa) a může vyvolat abstinenci příznaky u pacientů závislých na opioidech.

Dávkování

Dospělí:

Před zahájením léčby, tj. ve výchozím stavu pacienta, se doporučuje provést funkční jaterní testy a zdokumentovat stav virové hepatitidy. Pacienti, kteří jsou pozitivní na virovou hepatitidu, užívají konkomitantní léky (viz bod 4.5) a/nebo trpí dysfunkcí jater, jsou vystaveni riziku zrychleného poškození jater. Doporučuje se pravidelné monitorování jaterních funkcí (viz bod 4.4).

Indukce:

Před indukcí léčby musí lékař vzít v potaz typ opioidu, na kterém je pacient závislý (tj. dlouhodobě, či krátkodobě působící opioid), dobu od posledního užití opioidu a stupeň závislosti na opioidech. Aby nedošlo k urychlení nástupu abstinenci příznaků, indukce buprenorfinem se provádí teprve po průkazném výskytu objektivně zřejmých abstinenci příznaků.

Zahájení léčby

Doporučená úvodní dávka je 0,8 až 4 mg buprenorfinu, podaná jako jedna denní dávka.

Pacienti závislí na opioidech, kteří neprodělali fázi abstinenci příznaků:

Při zahájení léčby se první dávka sublingválních tablet Addnok podá pod jazyk, a to nejméně 6 hodin po poslední dávce opioidu nebo při prvních abstinenci příznacích.

Pacienti užívající methadon:

Před začátkem léčby přípravkem Addnok má být dávka methadonu snížena na maximálně 30 mg/den. První dávka buprenorfinu se podává při prvních abstinenci příznacích, ale ne dříve než 24 hodin od doby, kdy pacient naposledy užil methadon. Přípravek Addnok může u pacientů léčených methadonem vyvolat abstinenci příznaky.

Úprava dávkování a udržovací dávkování:

Dávka přípravku Addnok má být postupně zvyšována s ohledem na klinický účinek u jednotlivých pacientů. Průměrná udržovací denní dávka je 8 mg. Většina pacientů nebude vyžadovat dávky vyšší než 16 mg/den, v klinických studiích byla však účinnost a bezpečnost tablet buprenorfinu testována až do dávky 24 mg denně.

Dávkování se titruje v návaznosti na výsledky vyšetření klinického stavu a celkový stav léčby pacienta. Neuspokojivá stabilizace při dávce 16 mg denně může souviset s potenciálním zneužíváním látek či psychiatrickými komorbiditami. V takových případech je vhodné zvážit jiné léčebné alternativy.

Především na začátku léčby se doporučuje denní přidělování buprenorfinu pacientovi. Po dosažení stabilizovaného stavu je možné spolehlivým pacientům vydat zásobu léku postačující na několik dní léčby. Kromě toho musí být dodržovány místní požadavky pro výdej léků.

Snížení dávky a ukončení léčby

Poté, co se podaří dosáhnout uspokojivě dlouhého období stabilizace, může být se souhlasem pacienta dávkování postupně sníženo na nižší udržovací dávku. Je-li to vhodné, může být léčba ukončena. Dostupnost sublingválních tablet v dávkách 2 mg a 8 mg umožňuje titraci směrem k nižším dávkám. Po ukončení léčby buprenorfinem mají být pacienti sledováni z důvodu možné recidivy.

Starší pacienti

U starších pacientů nejsou dostupné žádné údaje.

Pediatrická populace

Používání přípravku Addnok u dětí a dospívajících do 15 let věku se nedoporučuje, jelikož nejsou k dispozici dostatečné údaje o bezpečnosti a účinnosti.

Další informace viz národní metodické pokyny pro léčbu buprenorfinem.

Pacienti s poruchou funkce jater

Vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku buprenorfinu není znám. Jelikož je léčivá látka intenzivně metabolizována, u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater se očekávají vyšší plazmatické hladiny. U pacientů s jaterní insuficiencí může být farmakokinetika buprenorfinu narušená, a proto se u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater doporučují nižší úvodní dávky a opatrná titrace dávků (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s renální insuficiencí není třeba dávku buprenorfinu upravovat.

Při dávkování u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) se doporučuje opatrnost (viz bod 5.2).

Způsob podání

Přípravek Addnok se podává sublingválně. Lékař musí pacienta upozornit, že sublingvální podání je jedinou účinnou a bezpečnou cestou podání tohoto léčivého přípravku (viz bod 4.4). Sublingvální tableta se umístí pod jazyk, kde se nechá zcela rozpustit. K tomu obvykle dochází do 5 až 10 minut.

Tableta se nesmí polykat, drtit ani žvýkat.

Cíle léčby a ukončení léčby

Před zahájením léčby přípravkem Addnok 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 Addnok, může být vhodně dávku postupně snižovat, aby se předešlo příznakům z vysazení (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Závažná respirační insuficience.

Závažná jaterní insuficience.

Akutní alkoholismus nebo delirium tremens.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

Sublingvální tablety Addnok se doporučují pouze k léčbě závislosti na opioidech.

Při výdeji léků je nutné dodržovat národní požadavky. Ukončení léčby může vyvolat abstinенční příznaky, které se mohou projevit se zpožděním.

Vzhledem k nedostatku údajů o používání u dospívajících (15 až < 18 let věku) se buprenorfin smí v této věkové skupině používat pouze s opatrností.

Během přechodu z methadonu na buprenorfin je třeba pacienty pečlivě sledovat, jelikož byly hlášeny abstinенční příznaky.

Lékař má zvážít riziko zneužití nebo nesprávného použití (např. intravenózní podání), především na začátku léčby.

Jiné použití:

Jiné použití se vztahuje k uvedení přípravku Addnok na nelegální trh buď pacienty, nebo osobami, které získaly tento léčivý přípravek krádeží od pacientů nebo z lékáren. Takové použití může vést k nové drogové závislosti u osob, které zneužívají přípravek Addnok jako první drogu s rizikem předávkování, rozšíření virových infekcí šířících se krevní cestou, respirační deprese a poškození jater. Lékař má zvážit riziko jiného použití buprenorfinu na nelegálním trhu, dříve než buprenorfin předepíše.

Riziko předávkování nebo nedokončení léčby je vyšší, pokud pacient nedostává dostatečnou dávku buprenorfinu a kompenzuje si abstinenci příznaky sám pomocí opioidů, alkoholu nebo jiných sedativ a hypnotik (zejména benzodiazepinů).

Buprenorfin je částečným agonistou u μ opioidního receptoru a chronické podávání vyvolává závislost opioidového typu.

Tolerance a porucha užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Při opakovaném podávání opioidů, jako je Addnok, může vzniknout tolerance, fyzická a psychická závislost a porucha užívání opioidů (opioid use disorder, OUD). Zneužití nebo úmyslné zneužití přípravku Addnok 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 Addnok 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). Zahrnuje to i kontrolu souběžného užívání opioidů a psychoaktivních léků (např. benzodiazepinů). U pacientů se známkami a příznaky OUD je třeba zvážit konzultaci s odborníkem na léčbu závislosti.

Urychlení nástupu abstinčních příznaků:

Při zahájení léčby buprenorfinem si musí být lékař vědom částečného agonistického působení buprenorfinu a toho, že buprenorfin může urychlit nástup abstinčních příznaků u pacientů závislých na opioidech, zejména pokud se podává po méně než 6 hodinách od posledního užití heroinu nebo jiného krátkodobě působícího opioidu, nebo pokud se podává po méně než 24 hodinách od poslední dávky methadonu (viz bod 4.2). A naopak, abstinční příznaky mohou také souviset se suboptimálním dávkováním.

Buprenorfin může způsobovat ospalost, kterou mohou prohlubovat i další centrálně působící látky jako alkohol, trankvilizéry, sedativa a hypnotika (viz bod 4.5).

Ze studií na zvířatech a z klinických zkušeností vyplývá, že na buprenorfinu může vznikat závislost, která je však slabší než v případě morfia.

Ukončení léčby může vyvolat abstinční syndrom, který se může projevit se zpožděním.

Buprenorfin může vyvolávat ortostatickou hypotenzi.

Buprenorfin je opioid a může zakrývat bolest, která je příznakem nemoci.

Léčivé přípravky inhibující enzym CYP3A4 mohou zvyšovat koncentrace buprenorfinu. Může být zapotřebí snížit dávku buprenorfinu. U pacientů, kteří jsou léčeni inhibitory CYP3A4, je nutné dávku buprenorfinu pečlivě titrovat. Těmto pacientům mohou totiž postačovat nižší dávky (viz bod 4.5).

Konkomitantní užívání s inhibitory monoaminoxidázy (MAO) může zvyšovat účinnost opioidů, na základě zkušeností s morfinem.

Vzhledem k nedostatečným údajům nemá být přípravek Addnok podáván dospívajícím (15 až < 18 let věku).

Respirační deprese:

Bylo hlášeno několik případů úmrtí v důsledku respirační deprese, zejména v případě užívání v kombinaci s benzodiazepiny (viz bod 4.5), nebo když nebyl buprenorfin užíván podle předpisu.

Případy úmrtí byly hlášeny v souvislosti s konkomitantním užíváním buprenorfinu s jinými léčivými přípravky vyvolávajícími útlum centrálního nervového systému, jako je alkohol nebo jiné opioidy.

Serotoninový syndrom:

Souběžné podávání přípravku Addnok 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 přerušení léčby.

Hepatitida, jaterní poruchy:

U pacientů závislých na opioidech byly v klinických studiích i v hlášeních o nežádoucích účincích po uvedení přípravku na trh hlášeny případy akutního poškození jater. Spektrum abnormalit sahalo od přechodných asymptomatických nárůstů hladin hepatických aminotransferáz až po hlášené případy cytolytické hepatitidy, selhání jater, nekrózy jater, hepatorenálního syndromu a jaterní encefalopatie a úmrtí.

V mnoha případech mohla být hlavní nebo vedlejší příčinou preexistence abnormalit jaterních enzymů, genetické onemocnění, infekce virem hepatitidy B nebo hepatitidy C, konkomitantní užívání jiných potenciálně hepatotoxických léčiv, abúzus alkoholu, anorexie a přetrvávající injekční užívání návykových látek.

Tyto dodatečné faktory mají být vzaty v úvahu před předepsáním přípravku Addnok i v průběhu léčby. Existuje-li podezření na poškození jater, je nutné provést další biologické a etiologické vyšetření.

V závislosti na zjištěných nálezech může být podávání léčivého přípravku opatrně ukončeno tak, aby se předešlo abstinčním příznakům a návratu k zneužívání návykových látek.

Pokud se v léčbě pokračuje, je nutné funkci jater důkladně sledovat.

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.

Pediatrické použití

Nejsou dostupné žádné údaje u dětí do 15 let věku, proto se buprenorfin nemá u dětí do 15 let věku používat.

Opatření pro použití

Stejně jako u ostatních opioidů je nutné dbát opatrnosti u pacientů, kteří trpí:

- astmatem nebo respirační insuficiencí (u buprenorfinu byly hlášeny případy respirační deprese, viz bod 4.3);
- renální insuficiencí (30 % z podané dávky je vylučováno renální cestou; je-li postižena funkce ledvin, může být tedy doba renální eliminace delší);
- jaterní insuficiencí (jaterní metabolismus buprenorfinu může být pozmeněn, viz bod 4.3);
- poraněním hlavy;
- zvýšeným intrakraniálním tlakem;
- hypotenzí;
- hypertrofií prostaty;
- stenózou uretry.

Jelikož inhibitory CYP3A4 (viz bod 4.5) mohou zvyšovat koncentraci buprenorfinu, doporučuje se, aby u pacientů, kteří již jsou inhibitory CYP3A4 léčeni, bylo dávkování přípravku Addnok pečlivě upraveno, neboť u těchto pacientů může stačit nižší dávka.

Sublingvální tablety Addnok obsahují laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktasy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy tento přípravek nemají užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Následující kombinace se nedoporučují:

Alkohol:

Přípravek Addnok nesmí být užíván společně s alkoholickými nápoji nebo léčivými přípravky obsahujícími alkohol. Alkohol zvyšuje sedativní účinek buprenorfinu, což zhoršuje schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.7).

Přípravek Addnok se musí používat s opatrností při současném podávání s:

Benzodiazepiny:

Tato kombinace může způsobit úmrtí v důsledku respirační deprese centrálního původu.

Proto musí být dávky individuálně titrovány a pacienta je nutné důkladně sledovat. Je také nutné vzít v úvahu možnost zneužití léku (viz bod 4.4).

Další léky s tlumícími účinky na centrální nervový systém:

Jiné deriváty opioidů (analgetika a antitusika, jako např. morfin, methadon, dextropropoxyfen, kodein, dextromethorfan a noskapin), určitá antidepresiva, sedativní antagonisté H1 receptorů, barbituráty, anxiolytika jiná než benzodiazepiny, neuroleptika, klonidin a příbuzné látky:

Tato kombinace zvyšuje útlum centrálního nervového systému a způsobuje tedy sníženou schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Současné užívání přípravku Addnok s gabapentiny (gabapentin a pregabalin) může vést k respirační depresi, hypotenzi, hluboké sedaci, kómatu nebo úmrtí (viz bod 4.4).

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.

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).

Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO):

Možné zvýraznění účinků opioidů, na základě zkušeností s morfinem.

Dosud nebyly pozorovány žádné významné interakce s kokainem.

Farmakokinetické interakce

Účinek jiných léčivých přípravků na buprenorfin

Inhibitory CYP3A4:

Buprenorfin je metabolizovaný enzymem CYP3A4. Výsledkem interakční studie buprenorfinu s ketokonazolem (silným inhibitorem CYP3A4) byly zvýšené hodnoty C_{max} a AUC (plocha pod křivkou) u buprenorfinu (cca 70 %, respektive 50 %) a v menší míře u norbuprenorfinu.

Konkomitantní podávání buprenorfinu a silných inhibitorů enzymu CYP3A4 (např. inhibitory HIV proteázy jako ritonavir, nelfinavir, sachinavir a indinavir nebo azolová antimykotika jako ketokonazol nebo itraconazol, erythromycin, gestoden, troleandomycin) může vést k výraznému zvýšení koncentrací buprenorfinu nebo norbuprenorfinu v plazmě. Této kombinaci je třeba se vyhnout nebo pacienta důkladně monitorovat, protože může být zapotřebí snížení dávky.

Induktory CYP3A4:

Interakce buprenorfinu a induktorů CYP3A4 nebyla zkoumána. Proto se doporučuje důkladně sledovat pacienty užívající přípravek Addnok, jsou-li jim současně podávány i induktory enzymů, například fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, rifampicin.

Účinek buprenorfinu na jiné léčivé přípravky

Bylo prokázáno, že buprenorfin je v prostředí in vitro inhibitorem enzymů CYP2D6 a CYP3A4.

Riziko inhibice v terapeutických koncentracích in vivo se zdá být malé, ale nelze jej vyloučit. Když je buprenorfin (především ve vysokých dávkách) kombinován s léčivými přípravky, které jsou substráty enzymů CYP2D6 nebo CYP3A4, plazmatické koncentrace těchto léčivých přípravků se mohou zvýšit a mohou se objevit nežádoucí účinky závislé na dávce. Buprenorfin v prostředí in vitro neinhibuje enzym CYP2C19. Účinek na jiné enzymy, které metabolizují léčivé přípravky, nebyl zkoumán.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Dostačující údaje o podávání přípravku Addnok těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Nepřetržité užívání buprenorfinu během posledních tří měsíců těhotenství, bez ohledu na velikost dávky, může být zodpovědné za výskyt abstinenčních příznaků u novorozenců. Buprenorfin nemá být užíván během druhého a třetího trimestru těhotenství. Na konci těhotenství, pokud musí být občas podány vysoké dávky nebo je-li nezbytné nepřetržité užívání, je nutné zvážit sledování novorozence, aby se u dítěte předešlo riziku respirační deprese nebo abstinenčních příznaků.

Kojení

Buprenorfin a jeho metabolity se vylučují do lidského mateřského mléka. Bylo zjištěno, že u potkanů je buprenorfin vylučován do mateřského mléka a vyvolává inhibici laktace. Kojení proto má být během léčby buprenorfinem přerušeno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Obecně platí, že má buprenorfin mírný až středně silný vliv na schopnost bezpečného pohybu v dopravním provozu, používání strojů nebo provádění jiných nebezpečných činností.

Před dosažením stabilizace a plného rozvoje tolerance opioidů může mít přípravek Addnok výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Addnok může způsobovat ospalost, závrať nebo narušenou schopnost přemýšlení, především pokud je užíván společně s jinými centrálně působícími látkami, včetně alkoholu. Proto se doporučuje opatrnost při používání motorových vozidel a strojů (viz body 4.4 a 4.5).

4.8 Nežádoucí účinky

Výskyt nežádoucích účinků závisí na prahu tolerance pacienta, který je u pacientů, kteří užívají drogy, vyšší než u běžné populace.

Při hodnocení nežádoucích účinků se používají následující popisy četností: Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $\leq 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $\leq 1/1\ 000$); velmi vzácné ($\leq 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: anafylaktický šok, angioedém (Quinckeho edém), bronchospasmus

Psychiatrické poruchy

Časté: úzkost, nervozita

Méně časté: halucinace

Poruchy nervového systému

Velmi časté: insomnie

Časté: závratě, ospalost, bolesti hlavy, případy omdlení, vertigo

Poruchy oka

Časté: porucha slzení

Srdeční poruchy

Časté: abnormality na EKG (prodloužení QT intervalu)

Cévní poruchy

Časté: ortostatická hypotenze, synkopa

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: rýma

Méně časté: respirační deprese*

Gastrointestinální poruchy

Časté: zácpa, nauzea, zvracení, průjem, bolest břicha

Není známo: kazivost zubů

Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté: hepatitida**, nekróza jater

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté: pocení

Poruchy ledvin a močových cest

Vzácné: retence moči

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: astenie, abstinční syndrom

Časté: bolest zad, zimnice

* viz body 4.4 a 4.5.

** viz bod 4.4.

Závislost na lécích

Opakované užívání přípravku Addnok 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).

U pacientů s výraznou drogovou závislostí může buprenorfin zpočátku po úvodním podání vyvolávat antagonistický účinek podobný účinku spojenému s naloxonem.

V případech nesprávného použití intravenózní cestou byly hlášeny lokální reakce, někdy septické, a potenciálně závažná akutní hepatitida (viz bod 4.4).

Při užívání buprenorfinu byly hlášeny případy spontánních abortů. Není možné stanovit kauzální vztah, protože pro případy je charakteristické používání dalších léků nebo rizikové faktory pro spontánní abort (viz bod 4.6).

Neonatální abstinenci syndrom byl hlášen u novorozenců žen, které dostávaly buprenorfin v průběhu těhotenství. Tento syndrom může být mírnější a protrahovanější, než při užívání krátkodobě působících úplných μ -opioidních agonistů. Charakter tohoto syndromu se může lišit v závislosti na anamnéze užívání léku u matky (viz bod 4.6).

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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

Zdá se, že buprenorfin má díky svým částečným agonistickým vlastnostem opioidů široké terapeutické rozpětí bezpečnosti.

V případech náhodného předávkování musí být zahájena obecná podpůrná opatření, včetně důkladného monitorování stavu respiračních a srdečních funkcí pacienta, a má být zahájena vhodná symptomatická léčba. Hlavním příznakem vyžadujícím zákrok je respirační deprese, která může vést k respirační zástavě a úmrtí.

Pokud pacient zvrací, je nutné postarat se o to, aby nedošlo k vdechnutí zvratků.

Léčba:

Je třeba provést symptomatickou léčbu respirační deprese a standardní postupy intenzivní péče. Musí být zajištěna průchodnost dýchacích cest pacienta a v případě nutnosti také asistovaná nebo řízená ventilace.

Pacient má být převezen na místo, kde je k dispozici veškeré resuscitační vybavení.

Doporučuje se použít antagonistu opioidů (např. naloxon), i když může mít jen částečný vliv na zvrácení respiračních symptomů buprenorfinu, ve srovnání s jeho účinky na úplné opioidní agonisty, jelikož se buprenorfin silně váže na morfinové receptory.

Doporučené rozmezí dávek naloxonu v těchto případech je 2–8 mg s opakováním ve vhodných intervalech.

Je-li použit antagonist opioidů (např. naloxon), při stanovování délky trvání léčby a potřebného lékařského dohledu ke zvrácení účinků předávkování se má vzít v úvahu dlouhá doba působení buprenorfinu.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii závislosti na opioidech, ATC kód: N07BC01

Mechanismus účinku:

Buprenorfin je opioidní parciální agonista/antagonista, který se váže na μ - a κ - receptory mozku. Jeho aktivita v opioidní udržovací léčbě se připisuje jeho pomalu reverzibilnímu vázání na μ -receptory, což u závislých pacientů dlouhodobě snižuje potřebu drogy.

Při klinických farmakologických studiích u pacientů závislých na opioidech byly pozorovány stropní opioidní agonistické účinky.

Buprenorfin má široký terapeutický index díky svému částečnému agonistickému/antagonistickému účinku, který omezuje jeho tlumící účinky především na srdeční a respirační funkce.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Při perorálním užití prochází buprenorfin výrazným jaterním first-pass metabolismem s N-dealkylací a glukurokonjugací v tenkém střevě a játrech. Perorální podání tohoto léku tedy není vhodné. Maximální plazmatické koncentrace jsou dosaženy 90 minut po sublingválním podání a vztah maximální dávka-koncentrace je lineární, v rozmezí 2 mg a 16 mg.

Distribuce

Po absorpci buprenorfinu následuje rychlá distribuční fáze a jeho poločas je 2 až 5 hodin.

Biotransformace

Buprenorfin je metabolizován 14-N-dealkylací a glukurokonjugací původní molekuly a dealkylovaného metabolitu. Klinické údaje potvrzují, že za N-dealkylaci buprenorfinu je zodpovědný enzym CYP3A4. N-desalkyl-buprenorfin je μ (mý)-opioidní agonista se slabou vnitřní aktivitou. Norbuprenorfin přispívá k celkovému farmakologickému účinku, není však známo do jaké míry.

Eliminace

Eliminace buprenorfinu má bi- nebo tri-exponenciální charakter s dlouhou terminální fází eliminace v délce 32 hodin, zčásti kvůli reabsorpci buprenorfinu po intestinální hydrolyze konjugovaného derivátu a zčásti kvůli vysoce lipofilnímu charakteru molekuly.

Buprenorfin se převážně vylučuje ve stolici prostřednictvím žlučové exkrece glukurokonjugovaných metabolitů (70 %). Zbývajících 30 % se vylučuje močí.

Zvláštní skupiny pacientů:

Starší pacienti: U starších pacientů nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje.

Porucha funkce ledvin: Eliminace ledvinami hraje v celkové clearance buprenorfinu relativně malou roli (~ 30 %). Dávku není třeba upravovat podle funkce ledvin, ale u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje při dávkování opatrnost.

Porucha funkce jater: Eliminace játry hraje v celkové clearance buprenorfinu relativně velkou roli (~ 70 %) a účinek buprenorfinu může být u pacientů s poruchou jaterní clearance prodloužený.

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater může být potřeba snížit úvodní dávky buprenorfinu a dávku titrovat opatrně. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je buprenorfin kontraindikován (viz bod 4.3).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích na zvířatech nevykazoval buprenorfin teratogenní účinky. Intramuskulární dávky 0,05 mg/kg/den a vyšší vedly u potkanů k retardaci růstu plodu. Vysoké dávky (1 mg/kg/den a vyšší) měly u potkanů za následek zvýšenou perinatální mortalitu.

Peri-postnatální studie s vysokou perorální dávkou buprenorfinu (80 mg/kg/den) matce během gestace a laktace vedla k obtížnému porodu (možný následek sedativního účinku buprenorfinu), vysoké neonatální mortalitě a lehce opožděnému vývoji některých neurologických funkcí (vzpřimovací reflex a úleková reakce) u novorozeneckých potkanů.

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6 FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

monohydrát laktosy
mannitol (E421)
kukuřičný škrob
kyselina citronová, bezvodá (E330)
natrium-citrát (E331)
povidon (E1201)
magnesium-stearát (E470b)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC/Al blistr.

Velikosti balení:

7, 14 a 28 sublingválních tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Léky, které se již nebudou používat, se nesmí vyhazovat do odpadních vod ani domácího odpadu.

Pacienty je třeba upozornit, aby je vrátili do lékárny nebo se poradili s lékárníkem, jak je zlikvidovat v souladu s národními předpisy. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

7 DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

I-GEN, LDA
Edifício Madan Parque, Rua dos Inventores, 2825-182 Caparica
Portugalsko

8 REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Addnok 2 mg: 19/697/10-C

Addnok 8 mg: 19/698/10-C

9 DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

15. 9. 2010/12. 6. 2024

10 DATUM REVIZE TEXTU

13. 8. 2024