SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

§▲
Buprobol®, 2 mg, sublingvalne tablete
§▲
Buprobol®, 8 mg, sublingvalne tablete

INN: buprenorfin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Buprobol, 2 mg, sublingvalne tablete:
Jedna sublingvalna tableta sadrži 2,16 mg buprenorfin-hidrohlorida što odgovara 2 mg buprenorfina.
Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.
Jedna sublingvalna tableta sadrži 45,453 mg laktoze, monohidrat.

Buprobol, 8 mg, sublingvalne tablete:
Jedna sublingvalna tableta sadrži 8,64 mg buprenorfin-hidrohlorida što odgovara 8 mg buprenorfina.
Pomoćna supstanca 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.

Buprobol, 2 mg, sublingvalne tablete:
Bele do skoro bele, ovalne, ravne tablete, zakošenih ivica.

Buprobol, 8 mg, sublingvalne tablete:
Bele do skoro bele, ovalne, ravne tablete, zakošenih ivica sa podeonom linijom na obe strane.
Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

Terapija lekom Buprobol 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.

Kako 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).

Uvođenje terapije:
Početna doza je od 0,8 mg do 4 mg, primenjena kao pojedinačna dnevna doza.
U slučaju da je potrebna početna doza manja od 2 mg, treba koristiti druge buprenorfin sublingvalne tablete dostupne na tržištu, s obzirom na to da je lek Buprobol dostupan samo u jačinama od 2 mg i 8 mg.

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

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

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

Pre započinjanja terapije buprenorfinom, dozu metadona treba smanjiti na maksimalnih 30 mg/dan. Buprenorfin može da izazove pojavu simptoma obustave tj. apstinencijalne krize kod pacijenata koji su zavisni od metadona. Prelazak sa supstitucione terapije metadonom na terapiju drugim lekom 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.

Prilagođavanje 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 izdaje svakodnevno.

Smanjivanje doze i završetak terapije:
Kada se postigne zadovoljavajući period stabilizacije, doza se može postepeno smanjivati uz saglasnost pacijenta i pod strogim nadzorom dok se ne postigne potpuni prekid lečenja. Dostupnost sublingvalnih tableta u jačinama od 2 mg i 8 mg, dozvoljava postepenu titraciju doze ka manjim dozama. U slučaju da se zahteva titracija doze manjim jačinama leka ka manjim 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 oštećenjem funkcije jetre
Uticaj oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku buprenorfina nije poznat. S obzirom na to da se aktivna supstanca u velikoj meri metaboliše, očekuje se da će koncentracija leka u plazmi biti veća kod pacijenata sa umerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre. Kako farmakokinetika buprenorfina može biti izmenjena kod pacijenata sa insuficijencijom jetre, preporučuju se manje inicijalne doze i pažljivo titriranje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2).

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

Adolescenti
Lek Buprobol 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 otopi (što obično traje od 5 do 10 minuta).
Tablete se ne smeju rastvarati pa potom primeniti kao injekcije, jer to može izazvati ozbiljna neželjena dejstva sa potencijalno smrtnim ishodom (respiratorna depresija, teško oštećenje jetre) i teškim lokalnim reakcijama, ponekad uključujući i reakcije u vidu sepse.

Ciljevi lečenja i prekid terapije
Pre početka terapije lekom Buprobol, strategija lečenja, uključujući trajanje lečenja i ciljeve lečenja, kao i plan za završetak terapije treba da budu dogovoreni zajedno sa pacijentom, u skladu sa smernicama za upravljanje bolom. Tokom lečenja, treba da postoji čest kontakt između lekara i pacijenta kako bi se procenila potreba za nastavkom lečenja, razmotrio prekid terapije i prilagodile doze ako je potrebno. Kada pacijent više ne zahteva terapiju lekom Buprobol, može biti preporučljivo postepeno smanjivati dozu kako bi se sprečila pojava simptoma obustave. U odsustvu adekvatne kontrole bola, treba razmotriti mogućnost hiperalgezije, tolerancije i progresije osnovne bolesti (videti odeljak 4.4).

4.3. Kontraindikacije

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

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Upozorenja
Sublingvalne tablete leka Buprobol se preporučuju samo za terapiju opioidne zavisnosti.

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

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

Tolerancija i poremećaj povezan sa upotrebom opioida (zloupotreba i zavisnost)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ovaj lek može izazvati simptome obustave terapije opioida ako se primeni kod pacijenta zavisnog od opioida i to 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). Nasuprot tome, simptomi obustave mogu takođe biti povezani sa suboptimalnim doziranjem.

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

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

Rizik od istovremene primene sedativa kao što su benzodiazepini ili slični lekovi
Istovremena primena leka Buprobol 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 Buprobol sa ovim sedativnim lekovima rezervisano je samo za pacijente kod kojih druga terapija nije moguća. Ako se donese odluka o propisivanju leka Buprobol istovremeno sa sedativnim lekovima, treba propisati najmanju efikasnu dozu i dužina trajanja terapije treba da bude što je moguće kraća.
Pacijente treba pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U ovom slučaju, strogo je preporučeno da se pacijent i njegov negovatelj informišu i da budu svesni postojanja ovih simptoma (videti odeljak 4.5).

Serotoninski sindrom
Istovremena primena leka Buprobol i drugih serotonergičkih lekova, kao što su MAO inhibitori, selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (*engl. selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i norepinefrina (*engl. serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors,* SNRI) ili triciklični antidepresivi, može dovesti do serotoninskog sindroma, potencijalno životno ugrožavajućeg stanja (videti odeljak 4.5).
Ako je klinički opravdana istovremena primena sa drugim serotonergičkim lekovima, savetuje se pažljivo praćenje pacijenta, posebno tokom započinjanja terapije i povećanja doze.

Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promene mentalnog statusa, nestabilnost autonomnog nervnog sistema, neuromuskularne poremećaje i/ili gastrointestinalne simptome.
U slučaju sumnje na serotoninski sindrom, potrebno je smanjiti dozu leka ili obustaviti terapiju u zavisnosti od težine simptoma.
Ovaj lek može izazvati ortostatsku hipotenziju.

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

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

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

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

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

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

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

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

Kombinacije koje se ne preporučuju
Alkohol: Alkohol povećava sedativno dejstvo buprenorfina, što predstavlja opasnost prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Buprenorfin ne treba uzimati zajedno sa alkoholnim pićima ili lekovima koji sadrže alkohol.
Prijavljeni su smrtni ishodi usled predoziranja nakon istovremenog uzimanja buprenorfina, benzodiazepina i alkohola.

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

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

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

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

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

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

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

Uticaj drugih lekova na buprenorfin
Inhibitori ili induktori CYP3A4, CYP2C19 i CYP2D6:
Buprenorfin se metaboliše posredstvom CYP3A4. Studija interakcije buprenorfina sa ketokonazolom (snažan inhibitor CYP3A4) dovela je do povećanja vrednosti C_{max} i AUC (engl. *area under the curve*) buprenorfina i, u manjoj meri, norbuprenorfina (približno 70% i 50%, tim redom).

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

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

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

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Nema odgovarajućih podataka o primeni leka Buprobol 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, čak i kada ona kratko traje, može uzrokovati respiratornu depresiju kod novorođenčadi.
Tokom poslednjeg trimestra trudnoće, hronična primena buprenorfina može izazvati sindrom obustave kod novorođenčadi. Zbog toga, primena buprenorfina se ne preporučuje tokom trudnoće.

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

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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

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

4.8. Neželjena dejstva

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

Veoma često (≥ 1/10)
Često (≥ 1/100 do < 1/10)
Povremeno (≥ 1/1000 do < 1/100)
Retko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)
Veoma retko(< 1/10 000)
Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Poremećaji imunskog sistema

Retko: angioneurotski edem, anafilaktički šok.

Psihijatrijski poremećaji
Retko: halucinacije.

Poremećaji nervnog sistema
Često: glavobolja, nesvestica, vrtoglavica.

Vaskularni poremećaji
Često: ortostatska hipotenzija.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji
Retko: bronhospazam, respiratorna depresija (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Gastrointestinalni poremećaji
Često: konstipacija, mučnina, povraćanje.
Nepoznato: karijes na zubima.

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

Poremećaji kože i potkožnog tkiva
Retko: osip, urtikarija, svrab.

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene
Često: nesanica, astenija, pospanost, preznojavanje.

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

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

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

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

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

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

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

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

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

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

ATC šifra: N07BC01

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

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

5.2. Farmakokinetički podaci

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

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

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

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

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

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

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

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

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

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

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

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

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb, Vršac

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Buprobol, sublingvalne tablete, 7 x (2 mg): 004102836 2025
Buprobol, sublingvalne tablete, 7 x (8 mg): 004102966 2025

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

Datum prve dozvole: 16.03.2021.
Datum poslednje obnove dozvole: 16.09.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2026.