

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Subutex 0,4 mg sublingvální tablety
Subutex 2 mg sublingvální tablety
Subutex 8 mg sublingvální tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Subutex 0,4 mg sublingvální tablety
Jedna tableta obsahuje buprenorphinum 0,4 mg (ve formě hydrochloridu).

Subutex 2 mg sublingvální tablety
Jedna tableta obsahuje buprenorphinum 2 mg (ve formě hydrochloridu).

Subutex 8 mg sublingvální tablety
Jedna tableta obsahuje buprenorphinum 8 mg (ve formě hydrochloridu).

Pomocné látky se známým účinkem
Obsahuje monohydrát laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Sublingvální tableta

Subutex 0,4 mg sublingvální tablety
Oválné, ploché, bílé až krémové sublingvální tablety se zkosenými hranami, s označením „04“ na jedné straně.

Subutex 2 mg sublingvální tablety
Oválné, ploché, bílé až krémové sublingvální tablety se zkosenými hranami, s označením „B2“ na jedné straně.

Subutex 8 mg sublingvální tablety
Oválné, ploché, bílé až krémové sublingvální tablety se zkosenými hranami, s označením „B8“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Substituční léčba závislosti na opioidech v rámci specializované medicínské, sociální a psychologické péče. Léčba přípravkem Subutex je určena pro užití u dospělých a dospívajících ve věku od 15 let, souhlasících s léčbou své závislosti na opioidech.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou závislosti / návyku na opioidech. Doporučuje se, aby léčba buprenorfinem byla stanovena jako součást komplexního řízení závislosti na opioidech. Výsledek léčby závisí na předepsaném dávkování, jakož i na kombinaci lékařských,

psychologických, sociálních a výchovných opatřeních, přijatých v průběhu monitorování pacienta.

Opatření před zahájením léčby

Před zahájením léčby má být stanoven typ závislosti na opioidech (tj. dlouhodobě nebo krátkodobě působící opioid), doba od posledního užití opioidu a stupeň závislosti na opioidu. Pro zabránění urychlení abstinenciho syndromu má být provedena indukce buprenorfinem, když jsou objektivní a jasné známky abstinenciho syndromu zřejmé (jak ukazuje např. skóre značící mírný až střední abstinenciho syndrom podle schválené stupnice Clinical Opioid Withdrawal Scale, COWS).

U pacientů závislých na heroinu nebo krátkodobě působících opioidech, má být užitá první dávka buprenorfinu tehdy, když se objeví známky abstinenciho syndromu, ale ne dříve, než 6 hodin po užití poslední dávky opioidů.

U pacientů užívajících methadon by dávka metadonu měla být snížena na maximálně 30 mg/den před zahájením léčby buprenorfinem. Při zahájení užívání buprenorfinu má být zvážen dlouhý poločas rozpadu metadonu. První dávka buprenorfinu má být užitá pouze tehdy, když se objeví známky abstinenciho syndromu, ale ne dříve než 24 hodin po posledním užití methadonu. Buprenorfin může uspišit abstinenciho příznaky u pacientů závislých na methadonu.

Dávkování

Zahájení léčby (indukce)

Doporučená zahajovací dávka u dospělých a dospívajících od 15 let věku je 2 až 4 mg jako jednorázová denní dávka. Další dávka 2 až 4 mg může být podána první den v závislosti na individuálních potřebách pacienta.

Při zahájení léčby se doporučuje každodenní dohled při podávání dávky pro zajištění správného sublingválního umístění tablety a sledování reakce pacienta na léčbu jako návod pro účinnou titraci dávky podle klinického účinku.

Úprava dávkování a udržovací léčba

Po indukci léčby první den má být pacient stabilizovaný na udržovací dávce během dalších několika dnů pomocí progresivní úpravy dávky podle klinického účinku u jednotlivého pacienta. Dávka se titruje v krocích po 2-8 mg buprenorfinu podle opakovaného hodnocení klinického a psychického stavu pacienta a nemá překročit maximální jednorázovou denní dávku 24 mg buprenorfinu.

Doporučuje se denní přidělování buprenorfinu, zejména v počátcích léčby. Po stabilizaci je pak možno dát pacientovi množství léku postačující pro několik dní léčby. Doporučuje se však přidělit omezené množství léku na dobu maximálně 7 dní.

Nižší než denní dávkování

Po dosažení uspokojivé stabilizace může být frekvence podávání snížena na dvojnásobnou individuálně titrovanou denní dávku podávanou obden. Například pacient stabilizovaný na denní dávce 8 mg buprenorfinu může dostávat 16 mg buprenorfinu obden bez podání dávky v jiných dnech. U některých pacientů může být frekvence podávání po dosažení uspokojivé stabilizace snížena na podávání 3krát týdně (například v pondělí, středu a pátek). Pondělní a středeční dávka má být dvojnásobná individuálně titrovaná denní dávka a páteční dávka má být trojnásobná individuálně titrovaná denní dávka bez podání dávky v jiných dnech. Avšak dávka podaná v jednom dni nesmí překročit 24 mg buprenorfinu. Pro pacienty vyžadující titrovanou denní dávku > 8 mg buprenorfinu/den nemusí být tento režim vhodný.

Snížení dávky a ukončení léčby (Medical taper)

Když klinické hodnocení a vůle pacienta vedou k přerušení léčby, musí se postupovat s opatrností. Rozhodnutí přerušit léčbu buprenorfinu po udržovacím období nebo po krátké stabilizaci by mělo být provedeno jako součást komplexního léčebného plánu. Aby se předešlo abstinenciho příznakům a možnému relapsu užívání nelegálních drog, může se v příznivých případech dávka buprenorfinu v průběhu času postupně snižovat, než léčba může být přerušena. Poté, co se podaří dosáhnout uspokojivé dlouhodobé stabilizace a pokud pacient souhlasí, může být dávka buprenorfinu postupně redukována; pokud je to v některých případech vhodné, může být léčba

přerušena.

Skutečnost, že tablety přípravku Subutex jsou k dispozici v silách 0,4 mg, 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

Starší pacienti

Bezpečnost a účinnost buprenorfinu u starších pacientů nad 65 let nebyla stanovena. Není možné doporučit žádné dávkování.

Porucha funkce jater

Před zahájením léčby se doporučuje provést testy jaterní funkce a zdokumentovat stav s ohledem na virovou hepatitidu.

V post-marketingové studii byl hodnocen vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku buprenorfinu. Buprenorfin je v játrech rozsáhle metabolizován a u pacientů s poruchou funkce jater byly zjištěny vyšší plazmatické hladiny buprenorfinu. U pacientů s mírnou poruchou funkce jater je systémová expozice nepatrně zvýšená a není nutná žádná úprava dávky. Po podání jednorázové dávky 2 mg se celková systémová expozice významně zvýšila u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater (1,6krát) a se závažnou poruchou funkce jater (2,8krát) ve srovnání se zdravými jedinci. U pacientů mají být sledovány příznaky a projevy vyvolané toxicitou nebo předávkováním způsobenými zvýšenými hladinami buprenorfinu. Subutex sublingvální tablety mají být užívány s opatrností u pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater a má se zvážit snížení počáteční a udržovací dávky. S ohledem na výrazně vyšší expozici u pacientů se závažnou poruchou a potenciál pro větší akumulaci po opakovaném podání dávky Subutex nesmí užívat pacienti se závažnou poruchou funkce jater. (viz bod 4.3 a 5.2).

U pacientů, kteří mají pozitivní výsledky na virovou hepatitidu, je při současném užívání léčivých přípravků (viz bod 4.5) a/nebo při stávající poruše funkce jater zvýšené riziko urychlené poškození jater. Před zahájením léčby se doporučuje stanovení výchozích hodnot jaterních testů a dokumentace stavu s ohledem na virovou hepatitidu. Je doporučeno pravidelné sledování funkce jater (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

Úprava dávky buprenorfinu není obvykle nutná u pacientů s poruchou funkce ledvin. Při dávkování u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje opatrnost (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost buprenorfinu u dětí mladších 15 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje. Vzhledem k nedostatku údajů u dospívajících (ve věku 15-17) má být tato věková skupina v průběhu léčby více pečlivě sledována.

Způsob podání

Lék se aplikuje pod jazyk: Lékař musí pacienta důkladně poučit, že podání pod jazyk je jediným účinným a bezpečným způsobem podání léku. Tableta musí být držena pod jazykem, dokud se úplně nerozpustí, což obvykle trvá 5 až 10 minut. Pacienti by neměli polykat nebo konzumovat jídlo nebo pití, dokud se tableta úplně nerozpustí.

Dávka se skládá z několika tablet přípravku Subutex odlišných sil, které mohou být umístěny pod jazyk všechny najednou nebo ve dvou rozdělených dávkách; druhá dávka má být umístěna pod jazyk ihned po rozpuštění první dávky. Specifické instrukce o dávkování v průběhu zahájení léčby, stabilizace a udržovací terapie, naleznete v bodě pod názvem „Zahájení léčby (Indukce)“ a „Úprava dávkování a udržovací léčba“.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na buprenorfin nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku uvedenou v bodě 6.1.
- Děti do 15 let.
- Závažná respirační insuficience.
- Závažná jaterní insuficience.
- Akutní alkoholismus nebo *delirium tremens*
- Kombinace s methadonem, opioidními analgetiky stupně III, naltrexonem, nalmefenem (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tento léčivý přípravek je doporučen pouze pro léčbu závislosti na drogách opioidního typu.

Použití u dospívajících: Vzhledem k nedostatku údajů u dospívajících (ve věku 15 - 17) by pacienti v této věkové skupině měli být v průběhu léčby více pečlivě sledováni.

Doporučuje se též, aby léčbu předepsal lékař, který zajistí úplnou kontrolu léčby pacienta závislého na opioidech.

Nesprávné použití, zneužití a jiné odchýlení od použití

Podobně jako jiné opioidy, legální i nelegální, může být buprenorfin zneužit. Některá rizika nesprávného použití a zneužití zahrnují předávkování, šíření krví přenosných virových nebo lokalizovaných a systémových infekcí, respirační deprese a poškození jater. Zneužití buprenorfinu někým jiným, než určeným pacientem představuje další riziko nově závislých jedinců, kteří užívají buprenorfin jako primární zneužívanou drogu, k tomu může dojít, pokud je lék distribuován pro nedovolené použití přímo určeným pacientem, nebo když lék není chráněn proti krádeži.

V případě nitrožilního užívání drog byly hlášeny lokální reakce, někdy septické (absces, celulitida), a potenciálně závažné akutní hepatitidy a jiné akutní infekce, jako je zápal plic a endokarditida.

Sub-optimální léčba buprenorfinem může podnítit zneužití léku pacientem, což vede k předávkování nebo vysazení léčby. Pacient, který je poddávkován buprenorfinem, může v reakci na nekontrolované abstinenci příznaky pokračovat jejich samoléčením opiáty, alkoholem nebo jinými sedativy- hypnotiky, jako jsou benzodiazepiny.

Aby se minimalizovalo riziko zneužití, špatného užití a jiného použití, má lékař při předepisování a výdeji buprenorfinu přijmout vhodná opatření, jako je nepředepisování více balení na začátku léčby a měl by provádět sledování pacienta při návštěvách s klinickým monitorováním, podle potřeb pacienta.

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.

Respirační deprese

Bylo hlášeno několik případů úmrtí v důsledku respirační deprese, zejména při podání buprenorfinu v kombinaci s benzodiazepiny (viz bod 4.5) nebo pokud nebyl buprenorfin užíván tak, jak je předepsáno. Úmrtí byla rovněž hlášena v souvislosti se současným podáváním buprenorfinu a dalších tlumivých látek jako je alkohol nebo jiné opioidy. Pokud je buprenorfin podán některým jedincům bez závislosti na opioidech, kteří nejsou tolerantní na účinky opioidů, může potenciálně dojít k fatální respirační depresi.

Tento přípravek má být používán s opatrností u pacientů s astmatem nebo respirační nedostatečností (např. chronická obstrukční plicní nemoc, cor pulmonale, snížená respirační rezerva, hypoxie, hyperkapnie, preexistující respirační deprese nebo kyfoslóza (zakřivení páteře vedoucí

k potenciální dušnosti)).

Pacienti s fyzickými a / nebo farmakologickými rizikovými faktory uvedenými výše by měli být monitorováni a může být zváženo snížení dávky.

Buprenorfin může v případě náhodného nebo úmyslného požití způsobit vážné, i fatální, respirační deprese u dětí a osob bez závislosti. Pacienti musí být upozorněni, aby uložili blistr bezpečně, aby nikdy neotvírali blistr předem, aby udržovali přípravek mimo dosah dětí a dalších členů domácnosti a neužívali tento přípravek před dětmi. V případě náhodného požití nebo podezření na požití je třeba okamžitě kontaktovat pohotovost.

Útlum CNS

Buprenorfin může způsobit ospalost, zvláště při použití společně s alkoholem nebo látkami tlumícími centrální nervový systém (jako benzodiazepiny, uklidňující léčiva, sedativa nebo hypnotika) (viz bod 4.5 a 4.7).

Riziko souběžného používání sedativ jako jsou benzodiazepiny nebo příbuzné léčivé přípravky

Souběžné používání buprenorfinu a sedativ jako jsou benzodiazepiny nebo obdobné léčivé přípravky může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí. Vzhledem k těmto rizikům je souběžné předepisování s těmito sedativy vyhrazeno pro pacienty, u nichž není možná alternativní léčba. Pokud dojde k rozhodnutí předepsat buprenorfin souběžně se sedativy, má být použita nejnižší účinná dávka sedativ a délka léčby má být co nejkratší. Pacienti mají být pečlivě sledováni ohledně známek a příznaků respirační deprese a sedace. V tomto ohledu se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto příznacích věděli (viz bod 4.5).

Serotoninový syndrom

Souběžné podávání přípravku Subutex 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 přerušeni léčby.

Závislost

Studie na zvířatech, stejně jako klinické zkušenosti ukázaly, že buprenorfin, částečný agonista receptoru μ opiátů, může při dlouhodobém podávání vyvolat závislost, ale v menší míře, než plný agonista (např. morfin). Náhlé přerušeni léčby může vyvolat abstinenci syndrom, který může mít opožděný nástup.

Hepatitida a poruchy jaterních funkcí

Byly hlášeny závažné případy akutního poškození jater v souvislosti s nesprávným užíváním, zvláště při užívání intravenózně (viz bod 4.8). Tato poškození jater byla pozorována hlavně při vysokých dávkách a mohou být způsobena mitochondriální toxicitou. V mnoha případech přítomnost preexistujícího mitochondriálního poškození (genetické nemoci, abnormality jaterních enzymů, infekce virem hepatitidy B nebo C, nadměrná konzumace alkoholu, anorexie, současné užívání jiných potenciálně hepatotoxických léků) a pokračování v injekční aplikaci drog může mít kauzální nebo napomáhající roli. Pacienti, kteří jsou pozitivní na virovou hepatitidu, při současném užívání léčivých přípravků (viz bod 4.5) a/nebo při stávající poruše funkce jater mají větší riziko poškození jater, a tyto faktory je nutné brát v úvahu před předepsáním buprenorfinu a v průběhu léčby (viz bod 4.2).

V případě podezření na případ jaterního poškození se vyžadují další biologická a etiologická hodnocení. Podle výsledku může být přípravek postupně vysazen tak, aby se předešlo abstinenci syndromu a opětovnému nezákonnému užití drog. Pokud se v léčbě pokračuje, je nutné pečlivě sledovat jaterní funkce.

Uspíšení opioidního abstinenci syndromu

Při zahájení léčby buprenorfinem si musí být lékař vědom částečného agonistického profilu buprenorfinu, který může uspíšet abstinenci syndrom u pacientů závislých na opioidech, zvláště je-li podáván po méně než 6 hodinách po poslední dávce heroínu nebo jiného krátkodobě působícího opioidu nebo pokud je podáván po méně než 24 hodinách po poslední dávce methadonu (podle dlouhého poločasu rozpadu metadonu). Pacienti by měli být během převádění z methadonu na buprenorfin dobře monitorováni, protože byly zaznamenány abstinenci příznaky. Aby se zabránilo urychlení abstinenci syndromu, má být indukce buprenorfinu provedena, když jsou patrné objektivní známky mírného abstinenci syndromu (viz bod 4.2). Abstinenci příznaky mohou být také spojeny se sub-optimálním dávkováním.

Alergické reakce

V klinických studiích i po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy akutní a chronické přecitlivělosti na buprenorfin. Nejčastější projevy a příznaky zahrnují vyrážku, kopřivku a svědění. Byly hlášeny případy bronchospasmu, angioedému, a anafylaktického šoku. Kontraindikací k užívání buprenorfinu je anamnéza přecitlivělosti na buprenorfin.

Porucha funkce jater

Vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku buprenorfinu byl hodnocen v post-marketingové studii s podáním jednorázové dávky. Vzhledem k tomu, že buprenorfin je rozsáhle metabolizován, byly zjištěny vyšší plazmatické hladiny buprenorfinu u pacientů se středně závažnou a závažnou poruchou funkce jater. U pacientů mají být sledovány příznaky a projevy vyvolané toxicitou nebo předávkováním způsobeným zvýšenými hladinami buprenorfinu. Subutex sublingvální tablety mají být užívány s opatrností u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater je užívání přípravku Subutex kontraindikováno (viz bod 4.3 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

Renální eliminace může být prodloužena, protože 30 % podané dávky se vylučuje ledvinami. U pacientů se selháním ledvin dochází k hromadění metabolitů buprenorfinu. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) se doporučuje opatrnost při dávkování (viz bod 4.2 a 5.2).

Obecná upozornění u opioidů

Opioidy mohou způsobit ortostatickou hypotenzi.

Opioidy mohou zvýšit tlak mozkomíšního moku, což může způsobit záchvaty. Stejně jako u jiných opioidů, je vyžadována opatrnost u pacientů užívajících buprenorfin s poraněním hlavy, intrakraniálními lézemi a zvýšeným lebečním tlakem nebo záchvaty v anamnéze.

Mióza vyvolaná opioidy, změny v úrovni vědomí nebo změny ve vnímání bolesti jako příznak onemocnění mohou interferovat s hodnocením pacienta nebo ztížit diagnózu nebo zakrýt klinický průběh souběžného onemocnění.

Opioidy by měly být užívány s opatrností u pacientů s myxedémem, hypotyreózou nebo nedostatečností kůry nadledvin (např. Addisonova nemoc).

Opioidy by měly být užívány s opatrností u pacientů s hypotenzí, hypertrofií prostaty nebo striktury uretry. Bylo prokázáno, že opioidy zvyšují intracholedochální tlak a měly by být užívány s opatrností u pacientů s dysfunkcí žlučových cest.

Opioidy by měly být podávány s opatrností u starších nebo oslabených pacientů.

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

Následující kombinace s buprenorfinem se nedoporučují: analgetika stupně II, ethylmorfin a alkohol (viz bod 4.5).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy tento přípravek nemají užívat.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kontraindikované kombinace (viz bod 4.3)

- **Methadon:** snížení účinku methadonu kompetitivní blokádou receptorů, s rizikem navození abstinčního syndromu.
- **Opioidní analgetika stupně III:** u pacientů užívajících analgetika stupně III může docházet ke snížení analgetického účinku morfinomimetik, kompetitivní blokádou receptorů, s rizikem navození abstinčního syndromu.
- **Naltrexon a nalmefen:** naltrexon a nalmefen jsou antagonisty opioidů, kteří mohou blokovat farmakologické účinky buprenorfinu. Současné podávání během léčby buprenorfinu je kontraindikováno vzhledem k potenciálně nebezpečné interakci, která může urychlit náhlý nástup dlouhých a intenzivních opiatových abstinčních příznaků.

Nedoporučované kombinace

- **Analgetika stupně II (tramadol, kodein a dihydrokodein):** snížení analgetického účinku morfinomimetik kompetitivní blokáda receptorů, s rizikem navození abstinčního syndromu.
- **Ethylmorfin:** u pacientů užívajících ethylmorfin může docházet ke snížení analgetického účinku morfinomimetik kompetitivní blokádou receptorů, s rizikem navození abstinčního syndromu.
- **Alkohol:** Alkohol zvyšuje sedativní účinek buprenorfinu, proto řízení motorových vozidel a obsluha strojů může být nebezpečná.
Je třeba se vyvarovat užívání buprenorfinu v kombinaci s alkoholickými nápoji nebo s léky obsahujícími alkohol.

Buprenorfin je třeba užívat s opatrností při souběžném podávání s:

- **Sedativy, např. benzodiazepiny nebo příbuznými léčivými přípravky:** souběžné používání opioidů a sedativ jako jsou benzodiazepiny nebo příbuzné léčivé přípravky, zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a úmrtí z důvodu přídavného tlumivého účinku na CNS. Dávka a trvání souběžného používání sedativ má být omezená (viz bod 4.4). Pacienti mají být upozorněni na mimořádné nebezpečí samovolného užití benzodiazepinů bez lékařského předpisu v průběhu užívání tohoto přípravku a na to, že v případě souběžného používání benzodiazepinů s tímto přípravkem musí léčba probíhat pouze podle pokynů ošetřujícího lékaře (viz bod 4.4).
- **Ostatními léky s tlumivými účinky na centrální nervový systém:** ostatní opioidní deriváty (analgetika a antitusika); některá antidepresiva, sedativní antagonisté H₁-receptorů, benzodiazepiny, anxiolytika jiná než benzodiazepiny, neuroleptika, klonidin a příbuzné látky. Tyto kombinace zvyšují útlum centrálního nervového systému. Snížená pozornost může zvýšit riziko při řízení motorových vozidel a obsluhy strojů. Kromě toho barbituráty zvyšují riziko respirační deprese.
- **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 CYP3A4:** Studie interakce buprenorfinu s ketokonazolem (účinným inhibitorem CYP3A4) měly za následek zvýšení C_{max} a AUC (plocha pod křivkou) buprenorfinu (přibližně o 50 %, respektive 70 %) a v menší míře norbuprenorfinu. Pacienti užívající buprenorfin mají být pečlivě monitorováni a v případě, že užívají účinné inhibitory CYP3A4 (např. inhibitory proteázy, jako je ritonavir, nelfinavir nebo indinavir nebo azolové fungicidní látky jako ketokonazol, itraconazol, vorikonazol nebo posakonazol) může být žádoucí snížení dávky (viz bod 4.4).
- **Induktory CYP3A4:** V klinické studii provedené na zdravých dobrovolnících, kombinace buprenorfinu buď s rifampicinem nebo rifabutinem ukazuje snížení plazmatických hladin buprenorfinu o 70 % respektive o 35 % a nástup abstinenčních příznaků u 50 % z 12 dobrovolníků. Je doporučeno pečlivé monitorování pacientů, kteří užívají současně buprenorfin a induktory (např. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, rifampicin) a může být nutné odpovídajícím způsobem upravit dávkování buprenorfinu nebo CYP3A4 induktorů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Vzhledem k dostupným údajům a prospěchu pro matku/plod lze buprenorfin užívat v těhotenství. Pro udržení účinnosti léčby však může být potřebná úprava denní dávky. Chronické užívání buprenorfinu matkou na konci těhotenství, v jakékoliv dávce, může způsobit abstinenční syndrom u novorozence (pronikavý křik, špatné kojení, abnormální spánek, podrážděnost, třes, hypertonie, myoklonus nebo křeče). Tento syndrom nastupuje zpravidla po několika hodinách až několika dnech po narození. Také byly hlášeny případy respiračních poruch u novorozenců. Je-li matka léčena až do konce těhotenství má být novorozenec sledován během prvních dnů po porodu.

Kojení

Do mateřského mléka přecházejí velmi malá množství buprenorfinu a jeho metabolitu. Tato množství nestačí k prevenci abstinenčního syndromu, který u kojených dětí může nastupovat opožděně. Po zhodnocení individuálních rizikových faktorů lze u pacientek léčených buprenorfinem zvážit kojení.

Fertilita

Ve studii u myší byla při farmakologických dávkách u studovaných zvířat doložena atrofie a tubulární mineralizace varlete. Ve studiích u potkanů nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na plodnost; nicméně byly zaznamenány potíže při porodu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Buprenorfin má mírný až střední vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje při podávání pacientům závislým na opioidech. Tento přípravek může způsobit ospalost, závratě nebo poruchu myšlení, a to zejména v průběhu indukce léčby a úpravy dávkování. Pokud je užit spolu s alkoholem nebo s látkami tlumícími centrální nervový systém, efekt bude pravděpodobně výraznější (viz bod 4.4 a 4.5).

Pacienti mají být upozorněni ohledně řízení motorových vozidel nebo obsluhy nebezpečných strojů, v případě, že buprenorfin může ovlivnit jejich schopnost provádět tyto činnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v souvislosti s léčbou, které byly hlášeny během pivotní klinické studie, byly ty, které souvisejí s abstinenčními příznaky (např. nespavost, bolest hlavy, nauzea, pocení).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 1 shrnuje nežádoucí účinky hlášené s vyšší incidencí u pacientů léčených buprenorfinem (n = 103), během pivotní klinické studie v porovnání s placebem (n = 107).

Četnost možných nežádoucích účinků uvedených níže je definována podle následující konvence: Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

Tabulka 1 zachycuje také nejčastější nežádoucí účinky hlášené globální bezpečnostní databází držitele rozhodnutí o registraci určené pro všechny ostatní klinické zkušenosti a hodnocení po uvedení na trh. Četnost výskytu není známa, kde v pivotní klinické studii nebyl nežádoucí účinek identifikován.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky pozorované v pivotní klinické studii a / nebo post-marketingovém sledování podle orgánových systémů

Orgánový systém	Velmi časté	Časté	Vzácné	Není známo
Infekce a infestace	Infekce	Faryngitida		
Psychiatrické poruchy	Insomnie	Agitovanost Úzkost Nervozita	Halucinace	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Migréna Parestézie Somnolence Synkopa Vertigo Hyperkineze		
Cévní poruchy		Ortostatická hypotenze		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dušnost	Respirační deprese ¹	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Bolest břicha	Zácpa Zvracení		
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Hyperhidróza			
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Svalové křeče		
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Dysmenorea Leukorea		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Abstinenční syndrom	Astenie		Neonatální abstinenční syndrom ²
Poruchy imunitního systému				Reakce přecitlivělosti ³

Poruchy jater				Zvýšení hladin aminotransferáz Hepatitida se žloutenkou ⁴
----------------------	--	--	--	---

Popis vybraných nežádoucích účinků

Následuje souhrn post-marketingových hlášení nežádoucích účinků, které jsou považovány za závažné nebo jinak pozoruhodné:

- 1 Výskyt respirační deprese. Smrt v důsledku respirační deprese se vyskytla, zejména pokud byl buprenorfin užíván v kombinaci s benzodiazepiny (viz bod 4.5) nebo pokud nebyl buprenorfin užíván, jak je předepsáno. Úmrtí byla rovněž hlášena v souvislosti se současným podáváním buprenorfinu a jiných látek tlumících CNS, jako je alkohol nebo jiné opioidy (viz bod 4.4 a 4.5).
- 2 Neonatální abstinenční syndrom byl hlášen u novorozenců žen, které užívaly buprenorfin během těhotenství. Syndrom může být mírnější a déle trvající než u krátkodobých úplných μ -opioidních agonistů. Povaha syndromu se může měnit v závislosti na anamnéze užívání léku u matky (viz bod 4.6).
- 3 Mezi nejčastější příznaky a projevy přecitlivělosti patří vyrážka, kopřivka a svědění. Byly hlášeny případy bronchospamu, respirační deprese, angioedému a anafylaktického šoku.
- 4 Došlo ke zvýšení hladin jaterních aminotransferáz a výskytu hepatitidy se žloutenkou, které byly úspěšně řešeny (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 na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48 100 41 Praha 10, Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Buprenorfin má široký bezpečnostní profil vzhledem ke svým částečným agonistickým vlastnostem ve vztahu k opioidům.

Známky a příznaky

Hlavním symptomem, vyžadujícím zákrok v případě předávkování, je respirační deprese v důsledku deprese centrálního nervového systému, protože může vést k respirační zástavě a smrti (viz bod 4.4). Příznaky předávkování mohou zahrnovat také útlum, miózu, hypotenzi, nauzeu a zvracení.

Léčba předávkování

V případě předávkování má být zavedena podpůrná opatření včetně pečlivého sledování dýchání a srdeční funkce pacienta.

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 má být přemístěn tam, kde je k dispozici kompletní vybavení pro resuscitaci. V případě, že pacient zvrací, je třeba dbát na to, aby se zabránilo vdechnutí zvratků.

Doporučuje se injekční použití antagonistů opioidů (např. naloxon), i když mohou mít částečný vliv na navrácení respiračních symptomů buprenorfinu; buprenorfin se vysoce váže na morfiiové receptory.

Pokud se podává naloxon, je nutno vzít v úvahu dlouhé trvání účinku buprenorfinu při určování

délky léčby a je nutný lékařský dohled pro odvrácení účinků z předávkování. Naloxon může být vyloučen rychleji než buprenorfinu, což umožňuje návrat dříve kontrolovaných příznaků z předávkování buprenorfinem, takže pokračující infuze může být nezbytná. Rychlost probíhající i.v. infuze má být titrována podle odpovědi pacienta. Jestliže podání infuze není možné, je nutné opakované podání naloxonu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Buprenorfin má široký bezpečnostní profil, a to vzhledem ke své částečné agonistické aktivitě, která omezuje jeho účinky zejména na pokles srdečních a respiračních funkcí. Bezpečnostní profil buprenorfinu se může zúžit, pokud se kombinuje s benzodiazepiny nebo je-li buprenorfin zneužíván.

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 a játrech. Perorální podávání tohoto léku není proto vhodné.

Při podání pod jazyk není absolutní biologická dostupnost buprenorfinu zcela známá, ale byla odhadnuta mezi 15 – 30 %. 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 metabolizován v procesu 14-N-dealkylace a konjugace originální molekuly a dealkylovaného metabolitu s kyselinou glukuronovou. Výsledky klinických studií potvrzují, že CYP3A4 je zodpovědný za N-dealkylaci buprenorfinu. 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 (70 %); zbytek se vylučuje močí.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Porucha funkce jater

Vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku buprenorfinu a naloxonu byl hodnocen v postmarketingové studii s podáním jednorázové dávky. Tabulka 2 shrnuje výsledky klinického

hodnocení, ve kterém byla stanovena expozice buprenorfinu po podání přípravku buprenorfin/naloxon 2,0/0,5 mg sublingvální tableta u zdravých jedinců a u pacientů s poruchou funkce jater.

Tabulka 2: Vliv poruchy funkce jater na farmakokinetické parametry buprenorfinu po podání buprenorfinu a naloxonu (změna oproti zdravým jedincům)

PK parametr	Lehká porucha funkce jater (Child-Pugh třída A) (n = 9)	Středně závažná porucha funkce jater (Child-Pugh třída B) (n = 8)	Závažná porucha funkce jater (Child-Pugh třída C) (n = 8)
Buprenorfin			
C _{max}	1,2krát vyšší	1,1krát vyšší	1,7krát vyšší
AUC _{last}	Podobné jako kontrolní	1,6krát vyšší	2,8krát vyšší

Celkově lze říci, že po podání 2 mg v jednorázové dávce se expozice buprenorfinu v plazmě u pacientů se závažnou poruchou funkce jater zvýšila přibližně 3krát.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Chronická toxicita studovaná u čtyř druhů (hlodavců a nehlodavců) a při čtyřech odlišných cestách podání neukázala žádné klinicky relevantní prvky. V jedné roční studii u psů při perorálním podání byla pozorována hepatická toxicita při velmi vysoké dávce (75 mg/kg).

Studie teratogenních účinků u potkanů a králíků umožňují udělat závěr, že buprenorfin není embryotoxický ani teratogenní. U potkanů nebyl zaznamenán žádný vliv na plodnost, nicméně u těchto druhů při podání intramuskulárně a orálně byla pozorována vysoká peri- a post- natální úmrtnost, způsobená obtížným porodem a snížením mateřské laktace.

Ve standardní sérii testů nebyl prokázán žádný genotoxický potenciál.

Studie karcinogenity u myši a potkanů ukazují, že nejsou rozdíly v incidenci různých typů tumoru mezi zvířaty léčenými buprenorfinem a kontrolními zvířaty. Avšak ve studii u myši s podáváním farmakologických dávek byla prokázána u léčených zvířat atrofie a tubulární mineralizace varlete.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy
Mannitol
Kukuřičný škrob
Povidon 40
Kyselina citronová
Natrium-citrát
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Subutex 0,4 mg sublingvální tablety

3 roky

Subutex 2 mg sublingvální tablety
2 roky

Subutex 8 mg sublingvální tablety
3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Nylon/ aluminium/uPVC/ aluminium blistr
Velikost balení: 7 nebo 28 sublingválních tablet
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Subutex 0,4 mg sublingvální tablety: 19/137/00-C
Subutex 2 mg sublingvální tablety: 19/138/00-C
Subutex 8 mg sublingvální tablety: 19/139/00-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 01.03.2000
Datum posledního prodloužení registrace: 22.02.2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 7. 2021