

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Libroxar 2 mg/0,5 mg sublingvální tablety
Libroxar 8 mg/2 mg sublingvální tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Libroxar 2 mg/0,5 mg: Jedna sublingvální tableta obsahuje buprenorphinum 2 mg (jako buprenorphini hydrochloridum) a naloxonum 0,5 mg (jako naloxoni hydrochloridum dihydricum).

Libroxar 8 mg/2 mg: Jedna sublingvální tableta obsahuje buprenorphinum 8 mg (jako buprenorphini hydrochloridum) a naloxonum 2 mg (jako naloxoni hydrochloridum dihydricum).

Pomocné látky se známým účinkem

Libroxar 2 mg/0,5 mg: Jedna sublingvální tableta obsahuje 44 mg laktózy (jako monohydrát laktózy).
Libroxar 8 mg/2 mg: Jedna sublingvální tableta obsahuje 175 mg laktózy (jako monohydrát laktózy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Sublingvální tableta

Libroxar 2 mg/0,5 mg: Bílé až nahnědlé hexagonální bikonvexní tablety velikosti 6,5 mm, s vyraženým označením „N2“ na jedné straně.

Libroxar 8 mg/2 mg: Bílé až nahnědlé hexagonální bikonvexní tablety velikosti 10 mm, s vyraženým označením „N8“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Substituční léčba závislosti na opioidech v rámci lékařské, sociální a psychologické péče. Účelem složky naloxon je zabránit nesprávnému intravenóznímu použití.
Léčba je určena pro užití u dospělých a dospívajících nad 15 let, kteří souhlasili s léčbou závislosti.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčba musí být prováděna pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou závislosti na opioidech / se závislostí na opioidech.

Opatření před indukcí

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 opioidech. Pro zabránění urychlení abstinčního syndromu má být provedena indukce pouze kombinací buprenorfin/naloxon nebo buprenorfinem, když jsou objektivní a jasné známky abstinčního syndromu zřejmé (jak

ukazuje např. skóre značící nízký až střední odvykací stav na schválené stupnici odvykacích stavů Clinical Opioid Withdrawal Scale; COWS).

- U pacientů závislých na heroinu nebo krátkodobě působících opioidech má být první dávka kombinace buprenorfin/naloxon užitá tehdy, když se objeví známky abstinenčního syndromu, ale ne méně než 6 hodin po posledním užití dávky opioidu.
- U pacientů užívajících methadon má být dávka methadonu před zahájením léčby kombinací buprenorfin/naloxon snížena na maximálně 30 mg/den. Při zahájení léčby kombinací buprenorfin/naloxon má být zváženo dlouhý biologický poločas methadonu. První dávka kombinace buprenorfin/naloxon má být užitá pouze v případě, když se objeví známky abstinenčního syndromu, ale ne méně než 24 hodin po posledním užití methadonu. Buprenorfin může u pacientů závislých na methadonu usmířit abstinenční syndrom.

Dávkování

Zahájení léčby (indukce)

Doporučená zahajovací dávka u dospělých a dospívajících nad 15 let je jedna až dvě tablety přípravku Libroxar 2 mg/0,5 mg. Další dávka jedna až dvě tablety přípravku Libroxar 2 mg/0,5 mg může být podána první den v závislosti na individuálních potřebách pacienta.

Během zahájení léčby se doporučuje každodenní dohled při podávání dávky pro zajištění správné sublingvální umístění tablety a pro sledování odpovědi 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 psychologického stavu pacienta a nemá překročit maximální jednotlivou denní dávku 24 mg buprenorfinu.

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 úspěšné stabilizace snížena na podávání 3krát týdně (například v pondělí, středu a pátek). Pondělní a středeční dávka má být dvakrát tak velká, než je jednotlivě titrovaná denní dávka a páteční dávka má být třikrát tak velká, než je jednotlivě 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.

Ukončení léčby

Po dosažení uspokojivé stabilizace, a pokud pacient souhlasí, může být dávka postupně redukována na nižší udržovací dávku; v některých příznivých případech může být léčba přerušena. Skutečnost, že sublingvální tablety jsou k dispozici v dávkách 2 mg/0,5 mg a 8 mg/2 mg, umožňuje titraci směrem k nižším dávkám. U pacientů, kteří mohou vyžadovat nižší dávku buprenorfinu, mohou být použity sublingvální tablety obsahující 0,4 mg buprenorfinu. Po ukončení léčby mají být pacienti sledováni vzhledem k potenciálnímu riziku relapsu.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Bezpečnost a účinnost kombinace buprenorfin/naloxon u starších pacientů nad 65 let nebyla stanovena. Není možné doporučit žádné dávkování.

Porucha funkce jater

Před zahájením léčby se doporučuje provést jaterní testy a zdokumentovat stav s ohledem na virovou hepatitidu. U pacientů, kteří mají pozitivní výsledky na virovou hepatitidu, při současném užívání léčivých přípravků (viz bod 4.5) a/nebo při stávající poruše funkce jater, je zvýšené riziko urychlení poškození jater. Je doporučeno pravidelné sledování funkce jater (viz bod 4.4).

Obě léčivé látky přípravku Libroxar buprenorfin a naloxon jsou rozsáhle metabolizovány v játrech a u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater byly zjištěny vyšší plasmatické hladiny u obou látek buprenorfinu i naloxonu. U pacientů musí být sledovány známky a příznaky vyvolané vysazením opioidů, toxicitou nebo předávkováním způsobeným zvýšenými hladinami naloxonu a/nebo buprenorfinu.

Protože farmakokinetika kombinace buprenorfin/naloxon může být změněna u pacientů s poruchou funkce jater, jsou u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater doporučeny nižší zahajovací dávky a pečlivá titrace dávkování (viz bod 5.2). Kombinace buprenorfin/naloxon je kontraindikována u pacientů se těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.3).

Porucha funkce ledvin

Úprava dávkování kombinace buprenorfin/naloxon není nutná u pacientů s poruchou funkce ledvin. Při dávkování u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) je doporučena opatrnost (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost kombinace buprenorfin/naloxon u dětí do 15 let nebyly stanoveny. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Lékaři musí varovat pacienty, že sublingvální podání je jedinou účinnou a bezpečnou cestou podání tohoto léčivého přípravku (viz bod 4.4). Tableta má být vložena pod jazyk, kde se nechá úplně rozpustit. Pacienti nemají polykat nebo konzumovat jídlo nebo nápoje, dokud se tableta úplně nerozpustí.

Dávka se skládá z několika tablet odlišných sil, které mohou být užívány všechny najednou nebo ve dvou rozdělených dávkách; druhá dávka se užívá ihned po rozpuštění první dávky.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Závažná respirační insuficience
- Těžká porucha funkce jater
- Akutní alkoholismus nebo delirium tremens.
- Současné podávání antagonistů opioidů (naltrexon, nalmefen) pro léčbu závislosti na alkoholu nebo opioidech.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Nesprávné použití, zneužití a nevhodné použití

Buprenorfin může být nesprávně použit, zneužit podobným způsobem jako opioidy, legálně nebo nelegálně. Určitá rizika nesprávného použití a zneužití zahrnují předávkování, rozšíření virových nebo lokalizovaných a systémových infekcí přenášných krevní cestou, útlum dýchání a poškození jater. Nesprávné použití buprenorfinu jinou osobou než pacientem, který jej potřebuje, představuje další riziko nových jedinců se závislostí užívajících buprenorfin jako primární zneužívanou drogu a může se vyskytnout, pokud je lék distribuován pro nelegální použití přímo nebo pacientem nebo pokud není léčivý přípravek zabezpečen proti krádeži.

Není-li léčba kombinací buprenorfin/naloxon optimální, může podpořit nesprávné používání přípravku pacientem, což může vést k předávkování nebo vysazení léčby. Pacient, který je poddávkován

kombinaci buprenorfin/naloxon, může v reakci na nekontrolované abstinenční příznaky pokračovat v jejich samoléčbě pomocí opioidů, alkoholu nebo dalších sedativ-hypnotik, jako jsou benzodiazepiny.

Pro minimalizaci rizika nesprávného a nevhodného použití a zneužití mají lékaři přijmout příslušná opatření při předepisování a výdeji buprenorfinu, jako je nepředepisování více balení v časně fázi léčby a návštěvy pro sledování pacienta s klinickým monitorováním, které je vhodné pro potřeby pacienta.

Kombinace buprenorfinu a naloxonu v přípravku Libroxar je určena pro zabránění nesprávnému použití a zneužití buprenorfinu. Očekává se, že intravenózní nebo intranazální nesprávné použití přípravku Libroxar bude méně pravděpodobné než u samotného buprenorfinu, protože naloxon v přípravku Libroxar může vyvolat abstinenční příznaky u jedinců závislých na heroinu, methadonu nebo jiných opioidních agonistech.

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 také hlášena v souvislosti se současným podáváním buprenorfinu a dalších tlumivých látek, jako jsou alkohol nebo jiné opioidy. Pokud je buprenorfin podáván některým jedincům bez závislosti na opioidech, kteří nejsou tolerantní k účinkům opioidů, může potenciálně dojít k výskytu fatální respirační deprese.

Tento přípravek má být používán s opatrností u astmatu nebo respirační insuficience (např. chronická obstrukční plicní nemoc, cor pulmonale, snížená respirační rezerva, hypoxie, hyperkapnie, již existující útlum dýchání nebo kyfaskolióza (zakřivení páteře vedoucí k potenciální dušnosti)).

Kombinace buprenorfin/naloxon může v případě náhodného nebo úmyslného požití způsobit vážnou, možná fatální, respirační depresi u dětí a osob bez závislosti. Pacienti musí být upozorněni, aby blistry ukládali na bezpečné místo, nikdy jej neotvírali v předstihu a uchovávali mimo dosah dětí a dalších členů domácnosti a také na to, aby tento přípravek neužívali před dětmi. V případě náhodného požití nebo při podezření na požití je třeba ihned kontaktovat pohotovost.

Tlumivý účinek na CNS

Kombinace buprenorfin/naloxon může vyvolat ospalost, zvláště pokud je užívána v kombinaci s alkoholem nebo látkami tlumícími centrální nervový systém (jako jsou trankvilizéry, sedativa nebo hypnotika) (viz bod 4.5).

Závislost

Buprenorfin je částečný agonista μ (mí)-opiátového receptoru a chronické podávání vyvolává závislost opioidního typu. Studie u zvířat a rovněž klinické zkušenosti prokázaly, že buprenorfin může vyvolat závislost, ale na nižší úrovni než plný agonista, např. morfin.

Náhlé vysazení léčby není doporučeno, protože může vést k abstinenčnímu syndromu, který může mít opožděný nástup.

Hepatitida a poruchy jaterních funkcí

Byly hlášeny případy akutního poškození jater u osob závislých na opioidech v klinických studiích a v postmarketingových hlášeních o nežádoucích účincích. Spektrum abnormalit se pohybovalo od přechodných asymptomatických elevací jaterních aminotransferáz až k případům hlášení selhání jater, nekrózy jater, hepatorenálního syndromu, hepatální encefalopatie a úmrtí. V mnoha případech může mít přítomné již existující mitochondriální poškození (genetické onemocnění, abnormality jaterních enzymů, infekce virem hepatitidy B nebo C, zneužívání alkoholu, anorexie, současné užívání jiných potenciálně hepatotoxických léků) a pokračování v injekční aplikaci léku může mít kauzální nebo pomocnou roli. Tyto výchozí faktory musí být zváženy před předepsáním a v průběhu léčby kombinací buprenorfin/naloxon.

V případě podezření na případ jaterního poškození se vyžadují další biologická a etiologická vyhodnocení. Podle výsledků může být přípravek opatrně vysazen tak, aby se předešlo abstinенčním příznakům a opětovné drogové závislosti. Pokud se v léčbě pokračuje, je nutno pečlivě sledovat jaterní funkce.

Urychlení abstinенčního syndromu

Při zahájení léčby kombinací buprenorfin/naloxon si musí být lékař vědom částečného agonistického profilu buprenorfinu, který může urychlit abstinенční syndrom u nemocných závislých na opioidech, zvláště je-li podáván za méně než za 6 hodin po poslední dávce heroinu nebo jiného krátkodobě působícího opioidu nebo je-li podáván za méně než 24 hodin po poslední dávce methadonu. Pacienti mají být během převádění z buprenorfinu nebo methadonu na kombinaci buprenorfin/naloxon pečlivě sledováni, protože byly hlášeny příznaky abstinенčního syndromu. Pro zabránění urychlení abstinенčního syndromu má být provedena indukce pouze kombinací buprenorfin/naloxon, když jsou objektivní a jasné známky abstinенčního syndromu zřejmé (viz bod 4.2). Abstinенční příznaky mohou také souviset se suboptimálním dávkováním.

Porucha funkce jater

Účinek poruchy funkce jater na farmakokinetiku buprenorfinu a naloxonu byla hodnocena v postmarketingové studii. Vzhledem k tomu, že buprenorfin a naloxon jsou rozsáhle metabolizovány, byly zjištěny vyšší plazmatické hladiny buprenorfinu a naloxonu u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater po podání jedné dávky. U pacientů musí být sledovány známky a příznaky vyvolané vysazením opioidů, toxicitou nebo předávkováním způsobeným zvýšenými hladinami naloxonu a/nebo buprenorfinu. Přípravek LibroXar musí být užíván s opatrností u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 5.2). Užívání buprenorfinu/naloxonu je kontraindikováno u pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

Porucha funkce ledvin

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

Použití u dospívajících (ve věku 15 až < 18 let)

Vzhledem k nedostatku údajů u dospívajících (ve věku 15 až < 18 let) mají být pacienti v této věkové skupině pečlivěji během léčby sledováni.

Inhibitory CYP 3A

Léky, které inhibují enzym CYP3A4, mohou vést ke zvýšení koncentrací buprenorfinu. Může být nutné snížení dávky kombinace buprenorfin/naloxon. U pacientů, kteří jsou již léčeni inhibitory CYP3A4, má být dávka kombinace buprenorfin/naloxon pečlivě titrována, protože snížená dávka může být u těchto pacientů dostačující (viz bod 4.5).

Serotoninový syndrom

Souběžné podávání přípravku LibroXar 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.

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.

Obecná varování týkající se podávání opioidů

Opioidy mohou vyvolat ortostatickou hypotenzi u ambulantně léčených pacientů.

Opioidy mohou zvýšit tlak mozkomíšního moku, což může způsobit záchvaty křečí, proto mají být opioidy používány s opatrností u pacientů s úrazem hlavy, intrakraniálními lézemi, či za jiných okolností, kdy může dojít ke zvýšení tlaku mozkomíšního moku, nebo u pacientů se záchvaty v anamnéze.

Opioidy mají být používány s opatrností u pacientů s hypotenzí, hypertrofií prostaty nebo stenózou uretry.

Opioidy indukovaná mióza, změny na úrovni vědomí nebo změny ve vnímání bolesti jako příznaku onemocnění mohou interferovat se schopností pacienta vyhodnotit svůj stav nebo ztížit diagnózu či zastřít klinický průběh souběžného onemocnění.

Opioidy mají být používány s opatrností u pacientů s myxedémem, hypotyreózou nebo adrenokortikální insuficiencí (např. Addisonova nemoc).

U opioidů bylo prokázáno, že zvyšují tlak ve žlučovodu, a mají být používány s opatrností u pacientů s dysfunkcí žlučových cest.

Opioidy mají být podávány s opatrností starším nebo oslabeným pacientům.

Souběžné užívání inhibitorů monoaminoxidázy (IMAO) může vyvolat zvýšení účinků opioidů, a to na základě zkušeností s morfinem (viz bod 4.5).

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravek Libroxar nemá být užíván společně s:

- alkoholickými nápoji nebo léky obsahujícími alkohol, protože alkohol zvyšuje sedativní účinek buprenorfinu (viz bod 4.7).

Přípravek Libroxar má být užíván s opatrností, je-li podáván společně s:

- benzodiazepiny: Tato kombinace může vést k úmrtí v důsledku respirační deprese centrálního původu. Proto musí být dávky omezeny a této kombinaci je nutné se vyhnout v případech rizika zneužívání. Pacienti mají být varováni, že je extrémně nebezpečné užívat nepředepsané benzodiazepiny při užívání tohoto přípravku a mají být upozorněni, aby používali s opatrností benzodiazepiny současně s tímto přípravkem pouze podle doporučení svého lékaře (viz bod 4.4.).
- ostatními léky s tlumícími účinky na centrální nervový systém, ostatní opioidní deriváty (např. methadon, analgetika a antitusika), některá antidepresiva, sedativní antagonisté H₁-receptorů, barbituráty, anxiolytika jiná než benzodiazepiny, neuroleptika, klonidin a příbuzné látky: tyto kombinace zvyšují útlum centrálního nervového systému. Snížená pozornost může zvýšit riziko při řízení motorových vozidel a obsluze strojů.
- Kromě toho dosažení adekvátní analgezie může být obtížné při podávání úplných opioidních agonistů u pacientů užívajících kombinaci buprenorfin/naloxon. Z tohoto důvodu existuje riziko

potenciálního předávkování úplným agonistou, a to zejména při pokusu o překonání částečného agonistického účinku buprenorfinu, nebo pokud klesá hladina buprenorfinu v plazmě.

- Naltrexon a nalmefen jsou antagonisty opioidů, které mohou blokovat farmakologické účinky buprenorfinu. Současné podávání během léčby buprenorfinem/naloxonem je kontraindikováno vzhledem k potenciálně nebezpečné interakci, která může urychlit náhlý nástup dlouhých a intenzivních opioidních abstinčních příznaků (viz bod 4.3).
- inhibitory CYP3A4: studie interakce buprenorfinu s ketokonazolem (účinným inhibitorem CYP3A4) ukázaly zvýšené C_{max} a AUC (plocha pod křivkou) buprenorfinu (přibližně o 50 %, respektive 70 %) a v menší míře norbuprenorfinu. Pacienti užívající přípravek Libroxar mají být pečlivě monitorováni a v případě, že užívají účinné inhibitory CYP3A4 (např. inhibitory proteázy jako ritonavir, nelfinavir nebo indinavir, nebo azolová antimykotika jako ketokonazol, nebo itraconazol, makrolidová antibiotika), může být žádoucí snížení dávky.
- induktory CYP3A4: současné užívání induktorů CYP3A4 s buprenorfinem může snižovat plazmatické koncentrace buprenorfinu, což může vést k suboptimální léčbě závislosti na opioidech buprenorfinem. Doporučuje se, aby pacienti léčení kombinací buprenorfin/naloxon byli pečlivě monitorováni, pokud jsou jim též souběžně podávány induktory (např. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, rifampicin). Dávka buprenorfinu nebo induktoru CYP3A4 může vyžadovat odpovídající úpravu.
- současné užívání inhibitorů monoaminoxidázy (IMAO) může vyvolat zvýšení účinků opioidů, a to na základě zkušeností s morfinem.
- 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).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné odpovídající údaje o použití přípravku Libroxar u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Ke konci těhotenství může buprenorfin indukovat útlum dýchání u novorozence i po krátké době podávání. Dlouhodobé podávání buprenorfinu během posledních tří měsíců těhotenství může vyvolat abstinční syndrom u novorozence (např. hypertonie, třes novorozence, neklid novorozence, myoklonus nebo křeče). Syndrom se objevuje obvykle se zpožděním několik hodin až několik dnů po porodu.

Vzhledem k dlouhému poločasu buprenorfinu má být na konci těhotenství zvaženo, monitorování novorozence po dobu několika dnů, aby se zabránilo riziku respirační deprese nebo abstinčního syndromu u novorozenců.

Kromě toho má užívání buprenorfinu/naloxonu během těhotenství posoudit lékař.

Buprenorfin/naloxon má být používán během těhotenství pouze, pokud potenciální přínos léčby převáží potenciální riziko pro plod.

Kojení

Není známo, zda naloxon přechází do mateřského mléka. Buprenorfin a jeho metabolity jsou vylučovány do mateřského mléka u člověka. Bylo zjištěno, že u potkanů inhibuje buprenorfin kojení. Proto má být kojení v průběhu léčby přípravkem Libroxar přerušeno.

Fertilita

Studie na zvířatech prokázaly snížení fertility u samic při vysokých dávkách (systémová expozice > 2,4násobek expozice u člověka při maximální doporučené dávce 24 mg buprenorfinu, podle AUC). Viz bod 5.3.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Kombinace buprenorfin/naloxon má malý až střední vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, pokud je podávána pacientům závislým na opioidech. Tento přípravek může vyvolat ospalost, závrat nebo poruchu myšlení, zvláště při zahájení a úpravě léčby. Pokud je užíván spolu s alkoholem nebo léky tlumícími centrální nervový systém, může dojít k zesílení účinku (viz body 4.4 a 4.5).

Pacienti mají být upozorněni ohledně řízení nebo obsluhy nebezpečných strojů v případě, že kombinace buprenorfin/naloxon může ovlivnit jejich schopnost provádět takovéto aktivity.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Mezi nejčastější nežádoucí účinky ve vztahu k léčbě, které byly hlášeny během pivotních klinických hodnocení, patřily zácpa a příznaky, které běžně souvisely s abstinencí (např. nespavost, bolest hlavy, nauzea, nadměrné pocení a bolest). Některá hlášení záchvatů, zvracení, průjmu a zvýšených hodnot jaterních testů byla považována za závažná.

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce

Tabulka 1 shrnuje nežádoucí účinky hlášené v pivotních klinických hodnoceních, ve kterých byly nežádoucí účinky hlášeny u 342 ze 472 pacientů (72,5 %)

Frekvence možných nežádoucích účinků uvedených níže jsou definované podle následujících konvencí: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky související s léčbou zaznamenané v klinických hodnoceních a postmarketingových sledováních pacientů s kombinací buprenorfin/naloxon

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Infekce a infestace		Chřipka Infekce Faryngitida Rinitida	Infekce močového ústrojí Vaginální infekce	
Poruchy krve a lymfatického systému			Anemie Leukocytóza Leukopenie Lymfadenopatie Trombocytopenie	
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita	Anafylaktický šok
Poruchy metabolismu a výživy			Snížená chuť k jídlu Hyperglykemie Hyperlipidemie Hypoglykemie	
Psychiatrické poruchy	Insomnie	Úzkost Deprese	Abnormální sny Agitovanost	Halucinace

		Snížení libida Nervozita Abnormální myšlení	Apatie Depersonalizace Drogová závislost Euforie Hostilita	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Migréna Závratě Hypertonie Parestezie Somnolence	Amnézie Hyperkineze Záchvaty Porucha řeči Třes	Hepatální encefalopatie Synkopa
Poruchy oka		Amblyopie Porucha tvorby slz	Konjunktivitida Mióza	
Poruchy ucha a labyrintu				Závratě
Srdeční poruchy			Angina pectoris Bradykardie Infarkt myokardu Palpitace Tachykardie	
Cévní poruchy		Hypertenze Vazodilatace	Hypotenze	Ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel	Astma Dyspnoe Zívání	Bronchospasmus Respirační deprese
Gastrointestinální poruchy	Zácpa Nauzea	Bolest břicha Průjem Dyspepsie Nadýmání Zvracení	Vředy v ústech Změna zbarvení jazyka	
Poruchy jater a žlučových cest				Hepatitida Akutní hepatitida Žloutenka Jaterní nekróza Hepatorenální syndrom
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Nadměrné pocení	Svědění Vyrážka Kopřivka	Akné Alopecie Exfoliativní dermatitida Suchá kůže Kožní uzlík	Angioedém
Poruchy kosterní a svalové soustavy a pojivové tkáň		Bolest zad Artralgie Svalové spasmy Myalgie	Artritida	
Poruchy ledvin a močových cest		Abnormality moči	Albuminurie Dysurie Hematurie Nefrolitiáza Retence moči	
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Erektilní dysfunkce	Amenorea Porucha ejakulace Menoragie	

			Metroragie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Abstinenční syndrom	Astenie Bolest na hrudi Zimnice Horečka Malátnost Bolest Periferní edém	Hypotermie	Neonatální abstinenční syndrom (viz bod 4.6)
Vyšetření		Abnormální testy funkce jater Snížení tělesné hmotnosti	Zvýšení hladiny kreatininu v krvi	Zvýšení hladin aminotransferáz
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Úraz	Úpal	

Popis dalších vybraných nežádoucích účinků pozorovaných v postmarketingové fázi

V případech intravenózního zneužití léku byly některé nežádoucí účinky připisovány spíše zneužití než léčivému přípravku a zahrnují lokální reakce, někdy septické (absces, celulitida), a potenciálně závažnou akutní hepatitidu a byly hlášeny další akutní infekce, jako jsou pneumonie, endokarditida (viz bod 4.4).

U pacientů s výraznou drogovou závislostí může úvodní podání buprenorfinu vyvolávat obdobné abstinenční příznaky, jaké jsou spojeny s podáváním naloxonu (viz body 4.2 a 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

Symptomy

Hlavním symptomem vyžadujícím intervenci je respirační deprese, která je důsledkem útlumu centrálního nervového systému a která může vést k respirační zástavě a úmrtí. Mezi známky předávkování mohou rovněž patřit somnolence, amblyopie, mióza, hypotenze, nauzea, zvracení a/nebo poruchy řeči.

Léčba

Je třeba provést obecnou podpůrnou terapii, včetně pečlivého sledování respiračních a srdečních funkcí pacienta. Je třeba provést symptomatickou terapii respirační deprese s následnou standardní intenzivní péčí. Musí být zajištěna průchodnost dýchacích cest pacienta a asistovaná nebo kontrolovaná ventilace. Pacient má být přemístěn tam, kde je k dispozici kompletní vybavení pro resuscitaci.

Jestliže pacient zvrací, je nutné se preventivně postarat, aby neaspiroval zvratky.

Doporučuje se použít antagonistu opioidů (např. naloxon), i když může mít mírný vliv na zvracení respiračních symptomů buprenorfinu ve srovnání s jeho účinky na plné agonisty opioidů.

Pokud se stanovuje délka léčby a pokud je nutný lékařský dohled při léčbě předávkování, je třeba vzít v úvahu dlouhé trvání účinku buprenorfinu v případě, že je používán naxolon. Naloxon lze odstranit rychleji než buprenorfin, čímž je umožněn návrat předchozích kontrolovaných příznaků předávkování buprenorfinem, takže pokračující infuze mohou být nezbytné.

Pokud infuze není možná, může být nutné opakované dávkování naloxonu. Počáteční dávky naloxonu mohou dosahovat až 2 mg a mohou se opakovat každé 2-3 minuty až do dosažení uspokojivé odpovědi, ale nemá se překročit zahajovací dávka 10 mg. Rychlost probíhající intravenózní infuze má být titrována podle reakce pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná léčiva nervového systému, léčiva k terapii závislosti na opioidech, ATC kód: N07BC51.

Mechanismus účinku

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

Efekt stropu opioidních agonistů byl pozorován v průběhu klinických farmakologických studií u osob závislých na opioidech.

Naloxon je antagonist μ -opioidních receptorů. Při perorálním nebo sublingválním podání v obvyklých dávkách u pacientů s opioidním abstinčním syndromem vykazuje naloxon malý nebo žádný farmakologický účinek, protože podléhá téměř úplně efektu prvního průchodu. Ovšem při intravenózním podání jedincům se závislostí na opioidech přítomnost naloxonu v přípravku Libroxar vyvolává výrazný opioidní antagonistický účinek a abstinční syndrom, čímž zabraňuje zneužití intravenózním podání.

Klinická účinnost

Údaje o účinnosti a bezpečnosti buprenorfinu/naloxonu jsou primárně získány z jednoleté klinické studie, která zahrnovala 4týdenní randomizované dvojité zaslepené srovnání kombinace buprenorfin/naloxon, buprenorfinu a placebo, s následnou 48týdenní bezpečnostní studií s kombinací buprenorfin/naloxon. V této studii bylo 326 subjektů závislých na heroinu náhodně přiřazeno do skupiny užívající buď kombinaci buprenorfin/naloxon v dávce 16 mg denně, buprenorfin v dávce 16 mg denně nebo placebo. Dávkování u subjektů randomizovaných do jedné ze skupin, ve které užívaly aktivní léčbu, bylo zahájeno v den 1 tabletami 8 mg buprenorfinu s následným podáváním 16 mg (dvě tablety po 8 mg) buprenorfinu v den 2. V den 3 byly subjekty randomizované do skupiny, ve které dostávaly kombinaci buprenorfin/naloxon, převedeny na kombinovanou tabletu. Subjekty navštěvovaly kliniku denně (pondělí až pátek) pro hodnocení dávkování a účinnosti. Dávky, které subjekty užívaly doma, byly poskytovány na víkendy. Primární srovnání studie mělo hodnotit účinnost buprenorfinu a kombinace buprenorfin/naloxon jednotlivě oproti placebo.

Procento vzorků moči odebíraných třikrát týdně, které bylo negativní na opioidy požitá mimo studii, bylo statisticky vyšší u srovnání buprenorfin/naloxon versus placebo ($p < 0,0001$) i buprenorfin versus placebo ($p < 0,0001$).

Ve dvojité zaslepené, dvojité maskované (double-dummy) studii u paralelních skupin srovnávající alkoholový roztok buprenorfinu proti plně agonistické aktivní kontrole bylo 162 subjektů randomizováno do skupiny alkoholového sublingválního roztoku buprenorfinu v dávce 8 mg/den (dávka, která je zhruba srovnatelná s dávkou 12 mg/den kombinace buprenorfin/naloxon) nebo do skupiny, kde dostávaly dvě relativně nízké dávky aktivní kontroly, z nichž jedna byla dostatečně nízká, aby sloužila jako alternativa placebo, v průběhu 3 až 10denní indukční fáze, 16týdenní udržovací fáze a 7týdenní detoxifikační fáze. Buprenorfin byl titrován na udržovací dávku do dne 3; dávky aktivní kontroly byly titrovány postupně. Na základě udržení v léčbě a procenta vzorků krve odebíraných třikrát týdně, které byly negativní na opioidy neužívané ve studii, byl buprenorfin účinnější než nízká dávka kontroly v udržení jedinců závislých a heroinu v léčbě a ve snížení jejich

užívání opioidů v průběhu léčby. Účinnost buprenorfinu v dávce 8 mg denně byla podobná jako u středně silné aktivní kontrolní dávky, ale ekvivalence nebyla prokázána.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Buprenorfin

Absorpce

Při perorálním podání prochází buprenorfin přeměnou při prvním metabolismu, N-dealkylací a glukurokonjugací v tenkém střevu a játrech. Perorální podávání tohoto léku není proto vhodné.

Maximální plasmatické koncentrace jsou dosaženy během 90 minut po sublingválním podání. Plasmatické hladiny buprenorfinu se zvyšují se sublingvální dávkou kombinace buprenorfin/naloxon. C_{max} i AUC buprenorfinu se zvyšovaly se zvýšením dávky (v rozmezí 4–16 mg), ačkoli zvýšení bylo nižší než úměrné dávce.

Farmakokinetický parametr	Buprenorfin 4 mg	Buprenorfin 8 mg	Buprenorfin 16 mg
C_{max} ng/ml	1.84 (39)	3.0 (51)	5.95 (38)
AUC ₀₋₄₈ hodina ng/ml	12.52 (35)	20.22 (43)	34.89 (33)

Distribuce

Po absorpci prochází buprenorfin rychlou distribuční fází (jeho distribuční poločas činí 2–5 hodin).

Biotransformace a eliminace

Buprenorfin je metabolizován v procesu 14-N-dealkylace a konjugace původní molekuly a dealkylovaného metabolitu s kyselinou glukuronovou. Výsledky klinických studií potvrzují, že CYP3A4 je zodpovědný za N-dealkylaci buprenorfinu. N-dealkybuprenorfin je μ -opioidní agonista s jen slabou vlastní aktivitou.

Eliminace buprenorfinu má bi- nebo triexponenciální charakter, s průměrným eliminačním poločasem v trvání 32 hodin. Buprenorfin se vylučuje převážně ve stolici prostřednictvím žlučové exkrece metabolitů konjugovaných s kyselinou glukuronovou (70 %); zbytek se vylučuje močí.

Naloxon

Absorpce a distribuce

Po intravenózním podání se naloxon rychle distribuuje (distribuční poločas je přibližně 4 minuty). Po perorálním podání je naloxon stěží detekovatelný v plasmě; po podání kombinace buprenorfin/naloxon sublingválně jsou plasmatické koncentrace naloxonu nízké a rychle klesají.

Biotransformace

Léčivý přípravek je metabolizován v játrech, primárně v procesu konjugace s kyselinou glukuronovou a je vylučován v moči. Naloxon má průměrný eliminační poločas z plasmy 1,2 hodiny.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje.

Porucha funkce ledvin

Eliminace ledvinami hraje relativně malou roli (asi 30 %) v celkové clearance kombinace buprenorfin/naloxon. Není vyžadována žádná úprava dávkování na základě funkce ledvin, ale při dávkování u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin je doporučována opatrnost (viz bod 4.3).

Porucha funkce jater

Efekt poruchy funkce jater na farmakokinetiku buprenorfinu a naloxonu byl hodnocen v postmarketingové studii.

Tabulka 3 shrnuje výsledky klinického hodnocení, ve kterém byla stanovena expozice po podání jedné dávky přípravku Librozar 2,0 / 0,5 mg (buprenorfin/naloxon) sublingvální tableta u zdravých jedinců a u pacientů s poruchou funkce jater.

Tabulka 3. Vliv poruchy funkce jater na farmakokinetické parametry buprenorfinu a naloxonu po podání kombinace buprenorfinu a naloxonu (změna oproti zdravým jedincům)			
PK parametr	Lehká porucha funkce jater (Child-Pugh třída A) (n=9)	Středně těžká porucha funkce jater (Child-Pugh třída B) (n=8)	Těžká porucha funkce jater (Child-Pugh třída C) (n=8)
Buprenorfin			
C _{max}	1,2krát vyšší	1,1krát vyšší	-1,7krát vyšší
AUC _{last}	Podobně jako kontrola	1,6krát vyšší	2,8krát vyšší
Naloxon			
C _{max}	Podobně jako kontrola	2,7krát vyšší	11,3krát vyšší
AUC _{last}	0,2krát vyšší	3,2krát vyšší	14,0krát vyšší

Celkově lze říci, že expozice buprenorfinu v plazmě se zvýšila přibližně 3krát u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, zatímco expozice naloxonu v plazmě se zvýšila 14krát u pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kombinace buprenorfinu a naloxonu byla hodnocena ve studiích toxicity akutní a opakované dávky (až 90 dnů u potkanů) na zvířatech. Nebylo pozorováno žádné synergické zesílení toxicity. Nežádoucí účinky vycházely ze známé farmakologické aktivity opioidních agonistů a/nebo antagonistů.

Kombinace (4:1) buprenorfin-hydrochloridu a naloxon-hydrochloridu neměla mutagenní účinky testu bakteriální mutagenity (Amesův test) a nebyla klastogenní v *in vitro* cytogenetickém testu na lidských lymfocytech nebo v intravenózním mikronukleárním testu u potkanů.

Reprodukční studie u perorálního podávání buprenorfinu: naloxonu (v poměru 1:1) ukázaly, že embryonální letalita se objevila u potkanů v přítomnosti maternální toxicity při všech dávkách. Nejnížší hodnocená dávka představovala jednonásobnou expozici pro buprenorfin a pětinasobnou pro naloxon při maximální terapeutické dávce u člověka vypočtené v mg/m². U králíků nebyla při maternálních toxických dávkách pozorována žádná vývojová toxicita. Dále nebyla u potkanů nebo králíků pozorována žádná teratogenita. S kombinací buprenorfin/naloxon nebyla provedena peri-/postnatální studie; maternální perorální podávání buprenorfinu ve vysokých dávkách během gestace a laktace však mělo za následek obtížný porod (možné v důsledku sedativního účinku buprenorfinu), vysokou neonatální mortalitu a mírné zpoždění vývoje některých neurologických funkcí (povrchová lateralizace doprava a úleková reakce) u novorozenců potkanů.

Podávání buprenorfinu v potravě potkanům v dávkách 500 ppm nebo vyšších vyvolalo snížení fertility prokázané snížením výskytu březosti. Dávka 100 ppm v potravě (odhadované vystavení přibližně 2,4násobku buprenorfinu při dávce 24 mg kombinace buprenorfin/naloxon u člověka podle AUC, plasmatické hladiny naloxonu byly pod limitem detekce u potkanů) nevyvolalo žádné nežádoucí účinky na fertilitu u samic.

Studie karcinogenity kombinace buprenorfin/naloxon byla provedena u potkanů v dávce 7, 30 a 120 mg/kg/den s odhadovanou vícečetnou expozicí 3 až 75krát podle denní dávky pod jazyk u člověka

16 mg přepočtené na mg/m². U všech dávkovacích skupin bylo pozorováno statisticky významné zvýšení výskytu benigního testikulárního intersticiálního adenomu (z Leydigových buněk).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy
Mannitol
Povidon
Kukuřičný škrob
Kyselina citronová
Natrium-citrát
Kyselina askorbová
Dihydrát dinatrium-edetátu
Draselná sůl acesulfamu (E950)
Citronové aroma
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC-Al blistr obsahující 7, 14, 21, 28 a 30 sublingválních tablet, krabička.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné speciální požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

HEATON k.s.
Na Pankráci 332/14
140 00 Praha
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Libroxar 2 mg/0,5 mg sublingvální tablety: 19/073/18-C

Libroxar 8 mg/2 mg sublingvální tablety: 19/074/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31. 3. 2020

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

23. 7. 2021