

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Buprenorfina Molteni 2 mg compresse sublinguali

Buprenorfina Molteni 8 mg compresse sublinguali

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2 mg compresse sublinguali: una compressa sublinguale contiene buprenorfina cloridrato corrispondente a 2 mg di buprenorfina.

8 mg compresse sublinguali: una compressa sublinguale contiene buprenorfina cloridrato corrispondente a 8 mg di buprenorfina.

Eccipienti con effetti noti:

2 mg compresse sublinguali: lattosio 48 mg

8 mg compresse sublinguali: lattosio 191 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa sublinguale.

Aspetto

Comprese 2 mg: compresse bianche ovali, biconvesse con "2" inciso su di un lato.

Comprese 8 mg: compresse bianche ovali, biconvesse con "8" inciso su di un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sostitutivo nella dipendenza da oppioidi, nell'ambito di un trattamento medico, sociale e psicologico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti:

Il trattamento con Buprenorfina Molteni compresse sublinguali è riservato ad adulti che abbiano accettato di essere trattati per la dipendenza da oppioidi.

Il trattamento deve avvenire sotto la supervisione di un medico esperto nella cura della dipendenza da oppioidi.

Quando viene iniziato il trattamento con Buprenorfina Molteni, il medico deve essere consapevole del profilo di agonista parziale della molecola di buprenorfina. La buprenorfina

si lega ai recettori μ e κ degli oppioidi e può provocare sintomi di astinenza in pazienti dipendenti da oppioidi.

Fase di induzione:

La dose iniziale è di 0.8 - 4 mg somministrati in un'unica dose giornaliera.

Nel caso sia richiesta una dose inferiore a 2 mg, per questo dosaggio deve essere utilizzato un altro prodotto medicinale di buprenorfina compresse sublinguali, poiché Buprenorfina Molteni è disponibile solo nei dosaggi di 2 mg e 8 mg.

Soggetti dipendenti da oppioidi non in astinenza: una dose di Buprenorfina Molteni compresse sublinguali somministrata per via sublinguale almeno 6 ore dopo l'ultima assunzione di oppioidi, o quando compaiono i primi sintomi di astinenza.

Soggetti in trattamento con metadone: prima dell'inizio della terapia con Buprenorfina Molteni è necessario ridurre il dosaggio di metadone fino a un massimo di 30 mg/die. Buprenorfina Molteni può scatenare i sintomi di astinenza in pazienti trattati con metadone.

Aggiustamento del dosaggio e mantenimento:

Il dosaggio di Buprenorfina Molteni deve essere progressivamente aumentato in base alla risposta clinica del singolo paziente, 16 mg sono spesso sufficienti. La massima dose giornaliera non deve eccedere i 24 mg.

Specialmente durante la fase iniziale del trattamento, si consiglia la somministrazione di buprenorfina a frequenza giornaliera. Raggiunta la stabilizzazione, è possibile fornire ai pazienti ritenuti affidabili una quantità di farmaco sufficiente al trattamento di più giorni. In aggiunta, devono essere seguite le disposizioni in vigore a livello locale per quanto riguarda la dispensazione.

Riduzione del dosaggio e termine del trattamento:

Dopo aver raggiunto un soddisfacente livello di stabilizzazione, è possibile ridurre gradualmente il dosaggio a una dose di mantenimento inferiore.

Quando ritenuto appropriato, è possibile interrompere il trattamento. La disponibilità delle compresse sublinguali in dosaggi da 2 mg e da 8 mg consente una diminuzione progressiva del dosaggio. Nel caso sia richiesta una più lenta e graduale riduzione del dosaggio, devono essere utilizzati altri prodotti medicinali di buprenorfina compresse sublinguali con dosaggi più bassi. Si consiglia il monitoraggio dei pazienti al termine del trattamento, a causa della possibilità di ricadute.

Soggetti anziani:

Lo stesso dosaggio descritto per gli adulti.

Bambini (al di sotto dei 18 anni di età):

Buprenorfina Molteni non deve essere utilizzato per il trattamento dei bambini al di sotto dei 18 anni di età poiché l'esperienza nel trattamento dei bambini è insufficiente.

Per ulteriori informazioni, vedere le linee guida nazionali per il trattamento con buprenorfina.

Modo di somministrazione

La somministrazione di Buprenorfina Molteni è sublinguale. Il medico deve avvertire i

pazienti che la via sublinguale rappresenta l'unico metodo di somministrazione efficace e sicuro di questo farmaco. La compressa sublinguale deve essere tenuta sotto la lingua fino a completa dissoluzione, che normalmente richiede da 5 a 10 minuti. La compressa non deve essere inghiottita, frantumata o masticata.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Grave insufficienza respiratoria.
- Grave insufficienza epatica.
- Alcoolismo acuto o delirium tremens.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

Buprenorfina Molteni compresse sublinguali è indicato unicamente nel trattamento della dipendenza da oppioidi. Devono essere seguite le normative nazionali per quanto riguarda la dispensazione. La sospensione del trattamento può causare sindrome di astinenza che può manifestarsi in ritardo.

Il medico deve considerare il rischio di abuso e uso improprio (ad esempio la somministrazione endovenosa), soprattutto all'inizio del trattamento.

Diversione:

Con diversione si intende l'introduzione di Buprenorfina Molteni sul mercato illegale da parte di pazienti o di individui che abbiano ottenuto il farmaco sottraendolo illecitamente a pazienti o farmacie. Il fenomeno della diversione può portare alla dipendenza di nuovi soggetti che utilizzino la buprenorfina come principale sostanza stupefacente, con il rischio di overdose, diffusione di infezioni virali a trasmissione ematica, depressione respiratoria e danni epatici.

Sindrome di astinenza precipitata:

Iniziando un trattamento a base di buprenorfina, il medico deve essere consapevole delle proprietà di agonista oppioide parziale della buprenorfina e del fatto che la sostanza possa causare una precipitazione dei sintomi di astinenza in pazienti dipendenti da oppioidi, in modo particolare nel caso in cui la somministrazione avvenga a meno di 6 ore dall'assunzione dell'ultima dose di eroina o di altro oppioide a breve durata d'azione, o prima che siano trascorse 24 ore dall'assunzione dell'ultimo dosaggio di metadone. Diversamente, i sintomi di astinenza possono essere anche associati a dosaggio subottimale.

Data la mancanza di dati negli adolescenti (15-<18 anni), Buprenorfina Molteni non deve essere utilizzato nei pazienti di questa età.

Depressione respiratoria:

Sono stati segnalati alcuni casi di decesso in seguito a depressione respiratoria, in modo particolare nel caso in cui la buprenorfina sia stata usata in combinazione con benzodiazepine o non in accordo con la prescrizione medica.

Epatite e disturbi epatici:

Sono stati segnalati casi di gravi danni epatici in occasione di abuso del farmaco, specialmente per somministrazione endovenosa.

Tali danni epatici sono stati principalmente osservati ad alte dosi e possono essere il risultato di tossicità mitocondriale.

Una riduzione delle funzionalità mitocondriali preesistente o acquisita (malattia genetica,

infezioni virali in particolare epatite cronica C, abuso di alcool, anoressia, altre sostanze tossiche per i mitocondri come l'acido acetilsalicilico, isoniazide, valproato, amiodarone, antiretrovirali nucleoside analoghi) può aumentare il verificarsi di tali danni epatici. Questi fattori aggiuntivi devono essere presi in considerazione prima di prescrivere Buprenorfina Molteni come pure durante il trattamento.

Qualora si sospetti un evento epatico è necessario condurre un'ulteriore valutazione biologica ed eziologia. In base ai risultati si può decidere di sospendere con cautela la somministrazione del prodotto, onde prevenire la comparsa di sintomi astinenziali e un nuovo ricorso all'uso di sostanze stupefacenti.

Qualora si decida di continuare il trattamento farmacologico, si deve monitorare attentamente la funzionalità epatica. Sono stati segnalati casi di gravi danni epatici in un contesto di abuso del farmaco, specialmente per somministrazione endovenosa. Tali danni epatici sono stati osservati principalmente ad alte dosi e possono essere esacerbati da infezioni virali, in particolare epatite cronica C, abuso di alcool, anoressia e l'uso concomitante di altri farmaci potenzialmente epatotossici.

Può verificarsi sindrome di astinenza se la buprenorfina è somministrata a un paziente dipendente da oppioidi prima che siano trascorse meno di 6 ore dall'ultima assunzione di oppioidi (vedere paragrafo 4.2).

Come per altri oppioidi, occorre con cautela nei pazienti che hanno:

- trauma cranico e aumento della pressione endocranica;
- ipotensione;
- ipertrofia prostatica e stenosi uretrale.

La buprenorfina è un oppioide e come tale può attenuare il dolore, sintomo di una patologia.

La buprenorfina può causare sonnolenza, che può essere esacerbata da altri farmaci attivi centralmente, quali alcool, tranquillanti, sedativi, ipnotici. (vedere paragrafo 4.5).

La buprenorfina può causare ipotensione ortostatica.

Studi sugli animali, così come l'esperienza clinica, hanno dimostrato che la buprenorfina può causare dipendenza.

Pertanto è importante attenersi alle istruzioni per l'induzione del trattamento, aggiustamento della dose e monitoraggio del paziente (vedere paragrafo 4.2).

Precauzioni per l'uso

Occorre cautela in pazienti affetti da:

Asma o insufficienza respiratoria (sono stati segnalati casi di depressione respiratoria con la buprenorfina).

Insufficienza renale (il 30 % del dosaggio somministrato viene eliminato per via renale; per questo l'eliminazione renale potrebbe essere prolungata se è interessata la funzione renale).

Insufficienza epatica (il metabolismo epatico della buprenorfina può risultare alterato).

Dato che i farmaci che inibiscono l'enzima CYP3A4 (vedere il paragrafo 4.5) possono determinare un aumento delle concentrazioni di buprenorfina, si raccomanda di aggiustare attentamente il dosaggio di Buprenorfina Molteni in pazienti già sottoposti a trattamento con inibitori dell'enzima CYP3A4 poiché una dose ridotta potrebbe essere sufficiente per detti

pazienti.

Buprenorfina Molteni compresse sublinguali contiene lattosio. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, sindrome di Lapp da deficit di lattasi e con sindrome di malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo farmaco.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

Le seguenti associazioni non sono raccomandate:

Alcool:

L'alcool aumenta l'effetto sedativo della buprenorfina che può influenzare la capacità di guidare o utilizzare macchinari.

Buprenorfina Molteni non deve essere assunto insieme a bevande alcoliche o medicinali contenenti alcool.

Le seguenti associazioni devono essere utilizzate con precauzione:

Benzodiazepine:

Questa associazione può provocare la morte a causa di depressione respiratoria di origine centrale.

I dosaggi devono pertanto essere aggiustati individualmente e il paziente deve essere seguito attentamente. Deve essere considerata anche la possibilità di abuso del farmaco (vedere paragrafo 4.4).

Altri farmaci ad azione depressiva del sistema nervoso centrale:

Altri derivati dell'oppio (quali morfina, destropropossifene, codeina, destrometorfano e noscapina), alcuni antidepressivi, sedativi antagonisti dei recettori H₁, barbiturici, ansiolitici diversi dalle benzodiazepine, neurolettici, clonidina e sostanze correlate: questa associazione aumenta la depressione del sistema nervoso centrale e pertanto causa una riduzione della capacità di guidare e utilizzare macchinari.

IMAO (inibitori delle monoaminoossidasi):

È possibile un'accentuazione degli effetti di altri oppioidi in base a quanto accade con la morfina.

Interazioni farmacocinetiche

Inibitori dell'enzima CYP3A4:

Uno studio di interazione tra buprenorfina e ketoconazolo (un potente inibitore del CYP3A4), ha evidenziato un aumento sia del C_{max} sia dell'AUC di buprenorfina (rispettivamente 70% e 50%) e, in misura leggermente inferiore, di norbuprenorfina.

I pazienti in trattamento con Buprenorfina Molteni devono essere attentamente monitorati e potrebbero necessitare di una riduzione del dosaggio, qualora potenti farmaci inibitori del CYP3A4 (ad esempio inibitori delle proteasi quali ritonavir, nelfinavir e indinavir o azoli antifungini quali ketoconazolo o itraconazolo) vengano somministrati in concomitanza.

Induttori dell'enzima CYP3A4:

L'interazione di buprenorfina con induttori del CYP3A4 non è stata studiata. Pertanto si

raccomanda che i pazienti sottoposti a terapia con Buprenorfina Molteni siano attentamente monitorati se trattati in concomitanza con induttori enzimatici (come fenobarbital, carbamazepina, fenitoina, rifampicina).

Effetti della buprenorfina su altri prodotti medicinali:

La buprenorfina è risultata in vitro un inibitore del CYP2D6 e del CYP3A4. Il rischio di inibizione a concentrazioni terapeutiche appare basso ma non può essere escluso. Quando la buprenorfina (soprattutto ad alte dosi) è associata con prodotti medicinali che sono substrato del CYP2D6 o del CYP3A4, i livelli plasmatici di questi prodotti medicinali potrebbero aumentare e potrebbero verificarsi effetti indesiderati dose-dipendenti. La buprenorfina non inibisce in vitro il CYP2C19. Gli effetti su altri enzimi che metabolizzano prodotti medicinali non sono stati studiati.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di Buprenorfina Molteni in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

La somministrazione a lungo termine di buprenorfina durante gli ultimi tre mesi di gravidanza può determinare una sindrome di astinenza nel neonato. La buprenorfina non deve essere usata durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza. Verso il termine della gravidanza, se si sono dovute somministrare alte dosi o se è necessario un uso continuativo, si deve prevedere monitoraggio neonatale per prevenire rischio di depressione respiratoria o sindrome di astinenza nel bambino.

Allattamento

Nei ratti, la buprenorfina è escreta nel latte materno. Ad alte dosi la buprenorfina inibisce la lattazione. Pertanto la buprenorfina non deve essere utilizzata durante l'allattamento in donne tossicodipendenti.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Prima che sia raggiunta la stabilizzazione e che la tolleranza all'oppioide si sia pienamente sviluppata, Buprenorfina Molteni può compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Buprenorfina Molteni può determinare sonnolenza, in modo particolare quando assunto insieme ad altre sostanze con azione sul sistema nervoso centrale, incluso l'alcool. Pertanto si deve usare cautela se si utilizzano veicoli a motore o macchinari (vedere paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

La comparsa di effetti indesiderati dipende dalla soglia di tolleranza del paziente, che è più elevata nei tossicodipendenti che nella popolazione generale.

Classe	Comune ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$)
Disturbi del sistema immunitario		Edema angioneurotico, shock anafilattico.
Disturbi psichiatrici		Allucinazioni.

Patologie del sistema nervoso	Emicrania, casi di svenimento, vertigini.	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Depressione respiratoria*, spasmo dei bronchi.
Patologie gastrointestinali	Stipsi, nausea, vomito.	
Patologie epatobiliari		Necrosi epatica, epatite**.
Patologie renali e urinarie		Ritenzione urinaria.
Patologie vascolari	Ipotensione ortostatica.	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Insomnia, sonnolenza, astenia, sudorazione.	

* vedere paragrafo 4.4 e 4.5

** vedere paragrafo 4.4

Nei pazienti che presentano una tossicodipendenza marcata, la somministrazione iniziale di buprenorfina può produrre un effetto di astinenza simile a quello associato al naloxone. In caso di assunzione impropria per via endovenosa sono state segnalate reazioni locali, alcune volte settiche, ed epatiti acute potenzialmente gravi (vedere paragrafo 4.4).

E' stato riportato aborto spontaneo durante l'assunzione di buprenorfina. Non è possibile stabilire una relazione causale poiché i casi di aborto spontaneo tipicamente coinvolgono altri farmaci o fattori di rischio (vedere paragrafo 4.6).

E' stata riportata una sindrome di astinenza neonatale fra i neonati di donne che avevano assunto buprenorfina durante la gravidanza. La sindrome può essere più lieve e più protratta di quella determinata da agonisti completi a breve durata d'azione dei recettori μ degli oppioidi. La natura della sindrome può variare a seconda della storia di abuso della madre (vedere paragrafo 4.6).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse_.

4.9 Sovradosaggio

La buprenorfina sembra possedere un ampio margine di sicurezza, a causa delle sue proprietà di agonista/antagonista parziale degli oppioidi.

In caso di sovradosaggio è necessario intraprendere misure generali di supporto, prestando particolare attenzione allo status respiratorio e cardiaco del paziente. Il principale sintomo che richiede intervento è la depressione respiratoria, che potrebbe evolvere fino all'arresto respiratorio e alla morte. In caso di vomito se ne deve prevenire l'aspirazione da parte del paziente.

Trattamento: procedere al trattamento sintomatico della depressione respiratoria e adottare le misure generali di terapia intensiva.

E' necessario garantire la pervietà delle vie aeree e il controllo della ventilazione.

Il paziente deve essere trasferito in una struttura dove sia presente un'unità di rianimazione.

E' consigliato l'uso di un antagonista degli oppioidi (ad esempio naloxone), nonostante il modesto effetto che potrebbe avere nel contrastare i sintomi respiratori della buprenorfina, per la grande affinità della buprenorfina con i recettori della morfina.

La dose di naloxone raccomandata in questi casi è di 2-8 mg, ripetuti a opportuni intervalli.

La lunga durata d'azione della buprenorfina deve essere tenuta in considerazione quando si usa un antagonista degli oppioidi (ad esempio naloxone).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica:

Farmaci usati nella dipendenza da oppioidi, codice ATC: N07BC01.

La buprenorfina è un agonista/antagonista oppioide parziale che si lega ai recettori μ e κ del cervello. La sua attività nella terapia di mantenimento è attribuibile al suo legame reversibile in modo lento con il recettore μ che, in un periodo prolungato, riduce la necessità di oppioidi illegali nei pazienti tossicodipendenti.

La buprenorfina presenta un ampio indice terapeutico dovuto alla sua parziale attività agonista/antagonista, che limita i suoi effetti depressivi, in particolar modo sulle funzioni cardiaca e respiratoria.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La buprenorfina, se somministrata per via orale, è sottoposta ad una metabolizzazione di primo passaggio con N-dealchilazione e glucuronoconiugazione a livello epatico e dell'intestino tenue.

L'uso di questo farmaco per via orale è quindi inappropriato.

Le concentrazioni plasmatiche di picco si raggiungono dopo 90 minuti dalla somministrazione sublinguale e la relazione dose massimale-concentrazione è lineare tra 2 e 16 mg.

Distribuzione

L'assorbimento di buprenorfina è seguito da una rapida fase di distribuzione ed una emivita compresa tra 2 e 5 ore.

Biotrasformazione

La buprenorfina è metabolizzata per 14-N-dealchilazione e glucuronoconiugazione della molecola di partenza e del metabolita dealchilato.

La N-dealchilbuprenorfina è un agonista oppioide dei recettori μ con debole attività intrinseca. La norbuprenorfina contribuisce all'effetto farmacologico complessivo, benché non sia noto a quale grado.

Eliminazione

L'eliminazione di buprenorfina è bi- o tri-esponenziale, con una emivita media di eliminazione dal plasma di 32 ore. Ciò è dovuto in parte al riassorbimento della buprenorfina dopo idrolisi intestinale del derivato coniugato, ed in parte alla natura altamente lipofila della molecola.

La buprenorfina viene essenzialmente eliminata nelle feci per escrezione biliare dei metaboliti

glucuronconiugati (70%). Il restante 30% viene eliminato con le urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il rischio potenziale nell'uomo non è noto. I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. Studi in ratti e conigli hanno evidenziato fetotossicità, incluso aborto post-impianto. In aggiunta, la somministrazione orale materna di elevate dosi durante la gestazione e la lattazione ha avuto come conseguenza un lieve ritardo nello sviluppo di alcune funzioni neurologiche (riflesso di raddrizzamento superficiale e reazione di trasalimento) in ratti allo stadio neonatale

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Mannitolo (E421)
Amido di mais
Acido citrico anidro (E330)
Sodio citrato (E331)
Povidone (E1201)
Magnesio stearato (E470b)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Strip (alluminio/PA/PET/PVC).

Confezioni:

7, 14 e 28 compresse sublinguali.

Confezione multipla da 140 (5x28) compresse sublinguali.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

I medicinali non utilizzati non devono essere smaltiti attraverso le acque di scarico o il sistema fognario municipale. Si deve istruire il paziente affinché li consegni al farmacista o gli chieda consiglio per uno smaltimento in accordo con la normativa nazionale. Queste misure contribuiranno alla tutela ambientale.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A.
Strada Statale 67, Fraz. Granatieri
50018 Scandicci (Firenze)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

2 mg

Confezione da 7 compresse sublinguali AIC n° 040325045
Confezione da 14 compresse sublinguali AIC n° 040325058
Confezione da 28 compresse sublinguali AIC n° 040325060

8 mg

Confezione da 7 compresse sublinguali AIC n° 040325072
Confezione da 14 compresse sublinguali AIC n° 040325084
Confezione da 28 compresse sublinguali AIC n° 040325096

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

21 marzo 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO