

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Buprenorfina Mylan Generics 0,4 mg compresse sublinguali

Buprenorfina Mylan Generics 2 mg compresse sublinguali

Buprenorfina Mylan Generics 8 mg compresse sublinguali

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa sublinguale contiene 0,4 mg di buprenorfina (come buprenorfina cloridrato).
Eccipiente con effetto noto: ciascuna compressa contiene 19,71 mg di lattosio monoidrato.

Ciascuna compressa sublinguale contiene 2 mg di buprenorfina (come buprenorfina cloridrato).
Eccipiente con effetto noto: ciascuna compressa contiene 33,08 mg di lattosio monoidrato.

Ciascuna compressa sublinguale contiene 8 mg di buprenorfina (come buprenorfina cloridrato).
Eccipiente con effetto noto: ciascuna compressa contiene 30,90 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa sublinguale.

Compressa non rivestita, bianca, rotonda, biconvessa con “→” stampato su un lato.

Compressa non rivestita, bianca, rotonda, biconvessa con “2” stampato su un lato e “→” stampato sull'altro lato.

Compressa non rivestita, bianca, rotonda, biconvessa con “8” stampato su un lato e “→” stampato sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sostitutivo per la tossicodipendenza da oppioidi nell'ambito di un trattamento medico, sociale e psicologico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il trattamento deve essere utilizzato in adulti ed adolescenti di età di 16 anni o superiore che abbiano acconsentito ad essere trattati per la dipendenza da oppioidi.

Precauzioni da prendere prima della somministrazione

Prima dell'induzione del trattamento, il medico deve conoscere il profilo agonista parziale della buprenorfina sui recettori oppiacei, che possono precipitare una sindrome da astinenza in pazienti con dipendenza da oppioidi, e si deve prendere in considerazione il tipo di dipendenza da oppioidi (cioè se il paziente utilizza oppioidi ad azione rapida o prolungata), quanto tempo è passato dall'ultimo utilizzo di oppioidi e il grado di dipendenza dagli oppioidi. Se si vuole evitare di precipitare l'astinenza, si deve intraprendere l'induzione con buprenorfina quando compaiono segni chiari ed oggettivi di astinenza

(dimostrati per esempio da un punteggio che indica un'astinenza da lieve a moderata secondo la Scala Clinica per l'Astinenza da Oppiacei, COWS - Clinical Opioid Withdrawal Scale).

- **Nei pazienti dipendenti da eroina o da oppioidi a breve durata d'azione:** la prima dose di buprenorfina compresse somministrate per via sublinguale deve essere assunta alla comparsa obiettiva dei primi segni di astinenza, ma non meno di 6 ore dall'ultima assunzione di oppioidi da parte del paziente.
- **Per i pazienti ai quali viene somministrato metadone:** prima di iniziare la terapia con buprenorfina la dose di metadone deve essere ridotta fino ad un massimo di 30 mg/die. La buprenorfina può causare la precipitazione dei sintomi di astinenza in pazienti con dipendenza da metadone. La prima dose di buprenorfina deve essere assunta solo alla comparsa dei primi segni obiettivi d'astinenza, ma in generale non prima che siano trascorse almeno 24 ore dall'ultima assunzione di metadone da parte del paziente a causa della lunga emivita del metadone.

Prima di iniziare la terapia si raccomanda l'esecuzione dei normali test di funzionalità epatica e la documentazione dell'eventuale presenza di epatite virale.

Induzione

La dose iniziale è da 0,8 mg a 4 mg, somministrata come singola dose giornaliera.

Aggiustamento della dose e terapia di mantenimento:

La dose di buprenorfina deve essere aumentata progressivamente in base all'effetto clinico del singolo paziente e la massima dose singola giornaliera non deve superare i 32 mg. Il dosaggio viene titolato in base alla rivalutazione dello stato clinico e psicologico del paziente.

Riduzione della dose e termine del trattamento:

Dopo che è stato raggiunto un soddisfacente periodo di stabilizzazione, il dosaggio si può gradatamente ridurre a una dose di mantenimento più bassa; in alcuni pazienti, quando lo si considera appropriato, si può sospendere il trattamento. La disponibilità di compresse sublinguali in dosi rispettivamente di 0,4 mg, 2 mg e 8 mg, consente una titolazione della dose a scalare. Al termine del trattamento con buprenorfina i pazienti vanno tenuti sotto controllo per la possibilità di ricadute.

Popolazioni speciali

Anziani

La sicurezza e l'efficacia di buprenorfina nei pazienti anziani di età superiore ai 65 anni non sono state stabilite.

Compromissione epatica:

I pazienti con test positivi per l'epatite virale, sottoposti a trattamento concomitante con altri medicinali (vedere paragrafo 4.5) e/o affetti da disfunzione epatica sono a rischio di accelerazione di lesioni epatiche. I pazienti devono essere monitorati per i segni o sintomi di tossicità o di sovradosaggio causato da aumentati livelli di buprenorfina (vedere paragrafo 4.4). Buprenorfina deve essere usata con cautela in pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 5.2). Buprenorfina è controindicata in pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.3).

Danno renale:

In genere non si richiede una modifica della dose di buprenorfina nei pazienti con insufficienza renale. Si raccomanda cautela quando si decide il dosaggio dei pazienti con danno renale grave che può richiedere aggiustamento della dose ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Buprenorfina è controindicata nei bambini minori di 16 anni di età (vedere paragrafo 4.3).

Modo di somministrazione

La somministrazione è sublinguale. I medici devono avvertire i pazienti che la somministrazione sublinguale rappresenta l'unica via di somministrazione efficace e sicura per questo medicinale (vedere

paragrafo 4.4). La compressa deve essere posta sotto la lingua fino a completa dissoluzione, che di solito avviene entro 5 – 10 minuti.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità alla sostanza attiva o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Bambini e adolescenti di età inferiore a 16 anni
- Grave insufficienza respiratoria
- Grave insufficienza epatica
- Alcolismo acuto o delirium tremens
- Allattamento al seno

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La buprenorfina è raccomandata solo per il trattamento della tossicodipendenza da oppioidi. Si raccomanda inoltre che il trattamento venga prescritto da un medico che garantisca un trattamento globale del paziente con dipendenza da oppioidi.

Uso improprio, abuso e diversione

Come accade per altri oppioidi, legali o illeciti, la buprenorfina può essere oggetto di uso improprio o di abuso. Alcuni dei rischi di uso improprio e abuso includono overdose, diffusione di infezioni virali di origine ematogena o infezioni localizzate, depressione respiratoria e danni epatici. L'uso improprio di buprenorfina da parte di qualcuno che non sia il paziente indicato pone il rischio aggiuntivo di nuovi soggetti con dipendenza da sostanze che usano la buprenorfina come sostanza d'abuso principale; ciò potrebbe verificarsi se il medicinale viene distribuito per uso illecito direttamente dal paziente a cui il farmaco è destinato, oppure se il medicinale non viene salvaguardato dal furto.

Il trattamento subottimale con buprenorfina potrebbe indurre l'uso improprio del medicinale da parte del paziente, portando all'overdose o all'abbandono del trattamento. Un paziente sottoposto a sotto-dosaggio con buprenorfina potrebbe continuare a rispondere ai sintomi di astinenza non controllati ricorrendo ad automedicazioni con oppioidi, alcol o altri sedativi ipnotici, come le benzodiazepine.

Per ridurre al minimo il rischio di uso improprio, abuso e diversione, i medici devono adottare le precauzioni appropriate nel prescrivere e distribuire la buprenorfina, ad esempio evitare di prescrivere più rinnovi in una fase precoce del trattamento, e svolgere visite di follow-up del paziente con un monitoraggio clinico adeguato al livello di stabilità del paziente.

Depressione respiratoria

Sono stati riportati alcuni casi di decesso dovuti a depressione respiratoria, in particolare quando la buprenorfina veniva utilizzata in combinazione con benzodiazepine (vedere paragrafo 4.5) oppure quando la buprenorfina non veniva utilizzata secondo le informazioni prescrittive. Sono stati segnalati decessi anche in associazione alla somministrazione concomitante di buprenorfina e altri depressori come alcol o altri oppioidi. Se la buprenorfina viene somministrata ad alcuni individui non dipendenti da oppioidi, che non tollerano gli effetti degli oppioidi, si può verificare una depressione respiratoria potenzialmente fatale.

Buprenorfina deve essere utilizzata con cautela in pazienti affetti da insufficienza respiratoria (per es., malattia polmonare ostruttiva cronica, asma, cuore polmonare, riserva respiratoria ridotta, ipossia, ipercapnia, depressione respiratoria preesistente o cifoscoliosi).

Buprenorfina può causare depressione respiratoria grave, potenzialmente fatale in bambini e in persone non dipendenti in caso di ingestione accidentale o deliberata. Proteggere i bambini e le persone non dipendenti dall'esposizione.

Depressione del sistema nervoso centrale

Buprenorfina può causare sonnolenza, in particolare con l'assunzione concomitante di alcol o altri depressori del sistema nervoso centrale (come benzodiazepine, tranquillanti, sedativi o ipnotici) (vedere paragrafi 4.5 e 4.7).

Dipendenza

La buprenorfina è un agonista parziale che si lega ai recettori μ (mu)-oppioidi e la somministrazione cronica produce dipendenza del tipo oppioide. Studi sugli animali, nonché l'esperienza clinica, hanno dimostrato che la buprenorfina può produrre dipendenza, ma ad un livello inferiore rispetto a un agonista pieno.

Non è raccomandata la brusca interruzione del trattamento, dal momento che potrebbe causare una sindrome da astinenza la cui insorgenza potrebbe essere ritardata.

Epatite ed eventi epatici

Sono stati riportati casi di danni epatici acuti in soggetti dipendenti da oppioidi, sia nelle sperimentazioni cliniche sia nelle segnalazioni post-marketing relative alle reazioni avverse. Lo spettro delle anomalie varia dall'aumento transitorio asintomatico delle transaminasi epatiche a casi di epatite citolitica, insufficienza epatica, necrosi epatica, sindrome epatorenale, encefalopatia epatica e decesso. In molti casi la presenza di preesistenti anomalie degli enzimi epatici, patologie genetiche, infezione da virus dell'epatite B o dell'epatite C, abuso di alcol, uso concomitante di altri farmaci potenzialmente tossici per il fegato (*aspirina, amiodarone, inibitori della proteasi, isoniazide, ecc.*) e la continuazione dell'uso di droghe endovenose può svolgere un ruolo causale o contributivo. È opportuno tener conto di questi importanti fattori prima di prescrivere buprenorfina e durante il trattamento. Quando si sospetti un evento epatico, è necessario condurre un'ulteriore valutazione biologica ed eziologica. In base ai risultati, la buprenorfina può essere sospesa con cautela, al fine di prevenire i sintomi di astinenza e il nuovo ricorso all'uso di sostanze illecite. Qualora si decida di continuare il trattamento, è necessario monitorare attentamente la funzionalità epatica.

In tutti i pazienti si devono effettuare test della funzionalità epatica ad intervalli regolari.

Gli aggiustamenti della dose vanno effettuati con cautela nei pazienti che utilizzano inibitori del CYP3A4, perché gli inibitori del CYP3A4 possono aumentare i livelli plasmatici di buprenorfina (vedere paragrafo 4.5). I pazienti che utilizzano inibitori del CYP3A4 possono essere trattati con dosi più basse.

Precipitazione della sindrome da astinenza da oppioidi:

Quando si inizia un trattamento con buprenorfina, è importante conoscere il profilo agonista parziale della buprenorfina. La buprenorfina somministrata per via sottolinguale può precipitare i sintomi da astinenza in pazienti con dipendenza da oppioidi, se essa viene somministrata prima che gli effetti agonistici derivanti dal recente uso di oppioidi o dal loro uso improprio siano scomparsi. Al fine di evitare la precipitazione dei sintomi di astinenza, l'induzione con buprenorfina deve essere intrapresa in presenza di segni e sintomi oggettivi moderati di astinenza (vedere paragrafo 4.2).

- Compromissione epatica

Gli effetti della compromissione epatica sulla farmacocinetica della buprenorfina sono stati valutati in uno studio di post-marketing. Poiché la buprenorfina è ampiamente metabolizzata nel fegato, i livelli plasmatici sono risultati più elevati nei pazienti con insufficienza epatica moderata e grave. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di astinenza precipitata da oppioidi, tossicità o overdose causata da aumentati livelli di buprenorfina. Buprenorfina compresse sublinguali deve essere utilizzata con cautela in pazienti con compromissione epatica moderata (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). In pazienti con insufficienza epatica grave l'uso di buprenorfina è controindicato.

Danno renale

L'eliminazione per via renale svolge un ruolo relativamente piccolo (circa il 30%) nella clearance globale della buprenorfina; pertanto, in genere non è richiesta una modifica della dose basata sulla funzionalità renale. I metaboliti della buprenorfina si accumulano nei pazienti con insufficienza renale; pertanto si raccomanda cautela nel dosaggio in pazienti con grave danno renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafo 5.2).

Uso negli adolescenti

Data la mancanza di dati relativi agli adolescenti (età 16- 18), i pazienti in questo gruppo d'età devono essere monitorati ancora più attentamente durante il trattamento.

Avvertenze generali riguardanti la somministrazione di oppioidi

Gli oppioidi possono indurre ipotensione ortostatica nei pazienti deambulanti.

Gli oppioidi possono aumentare la pressione del liquido cerebrospinale provocando crisi convulsive, pertanto devono essere usati con cautela in pazienti con trauma cranico, lesioni intracraniche o in altre condizioni in cui la pressione del liquido cerebrospinale può essere aumentata o in caso di anamnesi di crisi convulsive.

Gli oppioidi devono essere usati con cautela in pazienti che soffrono di ipotensione, ipertrofia della prostata o stenosi uretrale.

La miosi indotta da oppioidi, i cambiamenti del livello di coscienza o della percezione del dolore come sintomo della patologia possono interferire con la valutazione del paziente, confondere la diagnosi o il decorso clinico di patologie concomitanti.

Gli oppioidi devono essere usati con cautela in pazienti che soffrono di mixedema, ipotiroidismo o insufficienza corticosurrenale (per es., malattia di Addison).

È stato riscontrato che gli oppioidi aumentano la pressione intracoleale; pertanto devono essere usati con cautela in pazienti che soffrono di disfunzione del tratto biliare.

Gli oppioidi devono essere somministrati con cautela a pazienti anziani o debilitati.

Eccipiente:

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazione con altri farmaci e altre forme di interazione

La buprenorfina non si deve assumere con bevande alcoliche o medicinali che contengono alcol. L'alcol aumenta l'effetto sedativo della buprenorfina (vedere paragrafo 4.7).

La buprenorfina va usata con cautela in concomitanza con:

- **Benzodiazepine:** Questa associazione può potenziare la depressione respiratoria di origine centrale con rischio di morte; pertanto i pazienti vanno monitorati con estrema attenzione e questa combinazione deve essere evitata nei casi in cui vi sia il rischio di uso improprio. I pazienti devono essere avvisati dell'estremo pericolo legato all'autosomministrazione di benzodiazepine non prescritte durante l'assunzione di questo prodotto; sarà inoltre opportuno rammentare di usare le benzodiazepine in concomitanza con questo prodotto unicamente come prescritte (vedere paragrafo 4.4).
- **Altri farmaci depressivi del sistema nervoso centrale;** altri derivati dagli oppioidi (per es. metadone, analgesici e antitussivi); certi antidepressivi, antagonisti sedativi dei recettori H1, barbiturici, ansiolitici diversi dalle benzodiazepine, neurolettici, clonidina e sostanze collegate. Queste associazioni aumentano la depressione del sistema nervoso centrale. Il ridotto livello di attenzione può rendere pericolosi la guida e l'uso di macchinari.
- **Oppioidi analgesici:** può essere difficile raggiungere un'adeguata analgesia quando viene somministrato un agonista completo degli oppioidi a pazienti trattati con buprenorfina. Pertanto, usando un agonista completo degli oppioidi esiste il possibile rischio di overdose, soprattutto quando si tenta di contrastare gli effetti dell'agonista parziale buprenorfina o quando i livelli plasmatici di buprenorfina stanno diminuendo.
- **Naltrexone:** questo è un antagonista degli oppioidi in grado di bloccare gli effetti farmacologici della buprenorfina. Nei pazienti oppioidi-dipendenti in trattamento con buprenorfina, il naltrexone può precipitare un'improvvisa insorgenza di sintomi prolungati ed intensi di astinenza da oppioidi. Nei pazienti in trattamento con naltrexone, l'atteso effetto terapeutico della buprenorfina può essere bloccato dal naltrexone.
- **Inibitori del CYP3A4:** uno studio sull'interazione fra buprenorfina e ketoconazolo (un potente inibitore del CYP3A4) ha evidenziato un aumento del C_{max} e della AUC della buprenorfina

(circa 70% e 50% rispettivamente) e un aumento, in minor misura, del metabolita del farmaco, la norbuprenorfina. I pazienti che ricevono buprenorfina devono essere tenuti sotto stretto controllo e potrebbero necessitare di una riduzione della dose se associati a potenti inibitori del CYP3A4 (ad es. inibitori delle proteasi quali ritonavir, nelfinavir o indinavir o azoli antifungini come ketoconazolo o itraconazolo, antibiotici macrolidi).

- Induttori del CYP3A4: l'uso concomitante degli induttori del CYP3A4 e della buprenorfina può ridurre le concentrazioni plasmatiche di buprenorfina, provocando potenzialmente un trattamento subottimale della dipendenza da oppioidi con buprenorfina. Si raccomanda di monitorare con attenzione i pazienti in trattamento con buprenorfina, se vengono somministrati contemporaneamente tali induttori (per es., fenobarbital, carbamazepina, fenitoina, o rifampicina). Potrebbe essere necessario aggiustare conseguentemente il dosaggio della buprenorfina o dell'induttore del CYP3A4.
- Inibitori della monoamino ossidasi (IMAO): Possibile potenziamento degli effetti degli oppioidi, in base all'esperienza con la morfina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati adeguati sull'uso di buprenorfina in donne in gravidanza. La buprenorfina deve essere usata in gravidanza solo se i potenziali benefici giustificano i potenziali rischi per il feto.

Verso il termine della gravidanza la buprenorfina può indurre depressione respiratoria nei neonati anche dopo un breve periodo di somministrazione. La somministrazione a lungo termine di buprenorfina durante gli ultimi tre mesi di gravidanza può determinare una sindrome da astinenza neonatale (per es., ipertonia, tremore neonatale, agitazione neonatale, miocloni o convulsioni). La sindrome in genere è ritardata da diverse ore a vari giorni dopo la nascita.

A causa della lunga emivita della buprenorfina, si deve prendere in considerazione il monitoraggio neonatale per diversi giorni al termine della gravidanza, per evitare il rischio di depressione respiratoria o sindrome da astinenza nei neonati.

Allattamento al seno

Buprenorfina e i suoi metaboliti sono escreti nel latte materno. Nei ratti, è stato rilevato che la buprenorfina inibisce l'allattamento. Si raccomanda pertanto di interrompere l'allattamento durante il trattamento con buprenorfina (vedere paragrafo 4.3).

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

La buprenorfina ha un effetto trascurabile o moderato sulla capacità di usare macchinari quando somministrata a pazienti dipendenti da oppioidi. La buprenorfina può causare sonnolenza, capogiri, o pensiero confuso, soprattutto durante l'induzione del trattamento e l'adattamento del dosaggio. Se assunta assieme all'alcol o a depressivi del sistema nervoso centrale l'effetto sarà probabilmente più marcato (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Pertanto i pazienti devono essere avvertiti di usare cautela nell'uso di macchinari pericolosi, nel caso che la buprenorfina influenzi la loro capacità di svolgere tali attività.

Questo medicinale può alterare le funzioni cognitive e può influenzare la capacità di guidare in sicurezza.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate più frequentemente erano quelle associate ai sintomi dell'astinenza (ad es. insonnia, cefalea, nausea, iperidrosi) e dolore.

Elenco tabulato delle reazioni avverse

La Tabella 1 riassume:

• Le reazioni avverse segnalate nelle sperimentazioni cliniche pivotal. La frequenza dei possibili effetti indesiderati elencati di seguito viene definita usando la seguente convenzione: Molto comuni ($\geq 1/10$); comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comuni (da $\geq 1/1000$ a $\leq 1/100$); rari (da $\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1000$); molto rari ($\leq 1/10.000$), non noti (non si possono stimare con i dati disponibili).

• Le reazioni avverse più comunemente riportate dopo la commercializzazione. Sono inclusi eventi riportati in almeno l'1% dei rapporti da personale sanitario e considerati attesi. La frequenza degli eventi non riportati in studi pivotal non può essere stimata ed è riportata come "non nota".

Tabella 1: Reazioni avverse osservate in studi clinici cardine e/o nella Post-marketing surveillance elencate per sistemi ed organi		
Infezioni ed infestazioni	Comuni	Bronchite, infezione, influenza, faringite, rinite
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comuni	Linfadenopatia
Disturbi del sistema immunitario	Molto rari:	Shock anafilattico, broncospasmo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comuni	Diminuzione dell'appetito
Disturbi psichiatrici	Molto comuni	Insonnia
	Comuni:	Agitazione, ansia, depressione, ostilità, nervosismo, paranoia, pensieri anormali
	Non comuni:	Allucinazioni
	Non noti	Farmacodipendenza
Disturbi del sistema nervoso	Molto comuni:	Cefalea
	Comuni:	Capogiri, ipertonia, emicrania, parestesia, sonnolenza, sincope, tremore
Patologie dell'occhio	Comuni:	Disturbo della lacrimazione, midriasi
Patologie cardiache	Comuni:	Palpitazioni
Patologie vascolari	Comuni:	Vasodilatazione, ipotensione ortostatica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comuni:	Tosse, dispnea, sbadiglio, rinorrea
	Non comuni:	Depressione respiratoria
Patologie gastrointestinali	Molto comuni	Nausea
	Comuni:	Dolore addominale, stipsi, diarrea, bocca secca, dispepsia, disturbi gastrointestinali, flatulenza, disturbi dentali, vomito
Patologie epatobiliari	Non comuni:	Necrosi epatica, epatite*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Iperidrosi
	Comuni:	Eruzione cutanea
	Molto rari	Edema angioneurotico (edema di Quincke)

Patologia del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comuni	Artralgia, dolore alla schiena, dolore alle ossa, spasmi muscolari, mialgia, dolore al collo
Patologie renali ed urinarie	Non nota	Ritenzione urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comuni	Dismenorrea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comuni:	Sindrome da astinenza, dolore
	Comuni:	Astenia, dolore toracico, brividi, malessere, edema periferico, febbre
	Non note	Sindrome da astinenza neonatale
Esami diagnostici	Comuni	Anomalie dell'ECG (prolungamento QT)

Descrizione di altre reazioni avverse

Quello che segue è un sommario di altri rapporti di eventi avversi successivi alla commercializzazione, che sono stati considerati seri o altrimenti degni di nota:

- In casi di erroneo utilizzo del farmaco per via endovenosa, sono state segnalate reazioni locali, talvolta settiche (ascessi, cellulite), ed epatite acuta potenzialmente grave ed altre infezioni come polmonite, endocardite (vedere paragrafo 4.4).
- Nei pazienti che presentano una spiccata dipendenza da droghe, l'iniziale somministrazione di buprenorfina può produrre una sindrome da astinenza da droghe simile a quella associata al naloxone.
- I segni e sintomi più comuni di ipersensibilità comprendono rash, orticaria e prurito. Sono stati riportati casi di broncospasmo, angioedema e shock anafilattico (vedere paragrafo 4.3).
- Sono comparsi aumento delle transaminasi, epatite, epatite acuta, epatite citolitica, ittero, sindrome epatorenale, encefalopatia epatica e necrosi epatica (vedere paragrafo 4.4).
- Sindrome da astinenza neonatale è stata riportata in neonati da donne che avevano ricevuto buprenorfina durante la gravidanza. La sindrome può essere più lieve di quella osservata con un antagonista μ (mu) completo degli oppioidi e può avere un'insorgenza ritardata. La natura della sindrome può variare secondo la storia di uso di droghe della madre (vedere paragrafo 4.6).
- Sono state riportate allucinazioni, ipotensione ortostatica, ritenzione urinaria e vertigini.

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 all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

La depressione respiratoria conseguente ad una depressione del sistema nervoso centrale è il principale sintomo che richiede l'intervento in caso di sovradosaggio, in quanto potrebbe evolvere fino all'arresto respiratorio e alla morte. I segni di sovradosaggio possono includere sonnolenza, ambliopia, miosi, ipotensione, nausea, vomito e/o disturbi del linguaggio.

Gestione:

Devono essere adottate misure generali di supporto, incluso un accurato monitoraggio delle condizioni respiratorie e cardiache del paziente. Dopo le normali misure di assistenza intensiva si deve istituire il trattamento sintomatico della depressione respiratoria. Si deve assicurare la pervietà delle vie aeree e mantenere una ventilazione assistita o controllata. Il paziente deve essere trasferito in un ambiente in cui siano disponibili tutte le apparecchiature per la rianimazione. Si raccomanda l'uso di un antagonista degli oppioidi (come il naloxone) anche se il suo effetto nell'invertire i sintomi respiratori della buprenorfina è modesto rispetto ai suoi effetti sugli oppioidi agonisti completi.

Si deve prendere in considerazione la lunga durata d'azione della buprenorfina quando si stabilisce la lunghezza del trattamento necessario per invertire gli effetti del sovradosaggio. Il naloxone può essere eliminato più rapidamente della buprenorfina, consentendo la ricomparsa dei sintomi da sovradosaggio di buprenorfina precedentemente controllati.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Farmaci usati nella tossicodipendenza da oppioidi. Codice ATC: N07 BC01

Meccanismo d'azione

La buprenorfina è un oppioide agonista/antagonista parziale che si lega ai recettori μ (mu) e κ (kappa) del cervello. La sua azione nel trattamento di mantenimento contro gli oppioidi è attribuita al suo legame lentamente reversibile con i recettori μ che, in un lungo periodo di tempo, minimizza la necessità di droga in un paziente oppioide-dipendente.

Efficacia e sicurezza clinica

Durante studi di farmacologia clinica in soggetti con dipendenza dagli oppioidi, la buprenorfina ha dimostrato un effetto tetto su diversi parametri comprendenti umore positivo, "buon effetto" e depressione respiratoria.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Se assunta per via orale, la buprenorfina subisce un metabolismo di primo passaggio epatico con N-dealchilazione e glucuroconiugazione nell'intestino tenue. L'uso di questo medicinale per via orale è pertanto inappropriato.

Le concentrazioni plasmatiche di picco vengono raggiunte a distanza di 90 minuti dalla somministrazione sublinguale e il rapporto dose massima-concentrazione è lineare, fra 2 mg e 16 mg.

Distribuzione

L'assorbimento di buprenorfina è seguito da una rapida fase di distribuzione e un'emivita che va dalle 2 alle 5 ore.

Biotrasformazione

La buprenorfina viene metabolizzata per via ossidativa attraverso 14-N-dealchilazione in N-desalchilbuprenorfina (nota anche come norbuprenorfina) mediante il citocromo P450 CYP3A4 e attraverso glucuroconiugazione della molecola progenitrice e del metabolita dealchilato. La norbuprenorfina è un agonista dei recettori μ (mu) con debole attività intrinseca.

Eliminazione

L'eliminazione della buprenorfina è bi- o tri- esponenziale, con una lunga fase di eliminazione terminale che va dalle 20 alle 25 ore, spiegabile in parte con il riassorbimento della buprenorfina dopo idrolisi intestinale del derivato coniugato e in parte con la natura altamente lipofila della molecola.

La buprenorfina viene eliminata essenzialmente nelle feci mediante escrezione biliare dei metaboliti glucuroconjugati (80%), mentre il resto viene eliminato nell'urina.

Compromissione epatica

L'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica di buprenorfina e naloxone è stato valutato in uno studio post-marketing.

Tabella 2 riassume i risultati di uno studio clinico in cui l'esposizione alla buprenorfina è stata determinata dopo somministrazione di Suboxone 2,0 / 0,5 mg (buprenorfina / naloxone) compresse sublinguali in soggetti sani, e in soggetti con vari gradi di compromissione epatica.

<u>Tabella 2 Effetto della compromissione epatica sui parametri farmacocinetici di buprenorfina dopo somministrazione di buprenorfina/naloxone (variazione relativa ai soggetti sani)</u>			
Parametri PK	Insufficienza epatica Lieve (Child-Pugh Class A) (n=9)	Insufficienza epatica Moderata (Child-Pugh Class B) (n=8)	Insufficienza epatica Grave (Child-Pugh Class C) (n=8)
Buprenorfina			
Cmax	Aumento di 1.2 volte	Aumento di 1.1 volte	Aumento di 1.7 volte
AUClast	Simile al controllo	Aumento di 1.6 volte	Aumento di 2.8 volte

Nel complesso, l'esposizione plasmatica di buprenorfina aumenta di circa 3 volte nei pazienti con grave compromissione epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

E' stata determinata la tossicità acuta della buprenorfina nel topo e nel ratto dopo somministrazione orale e parenterale. Le dosi letali medie (DL₅₀) nel topo erano 26, 94 e 261 mg/kg rispettivamente per la somministrazione endovenosa, intraperitoneale e orale. I valori DL₅₀ nel ratto erano 35, 243 e 600 mg/kg rispettivamente per la somministrazione endovenosa, intraperitoneale e orale.

La somministrazione di buprenorfina sottocutanea continuativa per un mese a cani beagle, orale per un mese a scimmie rhesus e intramuscolare per sei mesi a ratti e babbuini ha dimostrato livelli di tossicità tissutale e biochimica notevolmente bassi.

In base agli studi di teratogenicità su ratti e conigli, si è concluso che la buprenorfina non è né embriotossica né teratogena e non ha marcati effetti sul potenziale svezzamento. Non ci sono stati effetti avversi sulla fertilità né sulla funzione riproduttiva generale dei ratti, anche se alla dose intramuscolare più elevata (5mg/kg/die) le madri avevano una certa difficoltà a partorire e la mortalità neonatale era alta. Gli studi su ratti e conigli hanno evidenziato tossicità fetale compresa la perdita post-impianto. Inoltre, la somministrazione orale alle madri ad alte dosi durante la gestazione e l'allattamento ha portato a un lieve ritardo dello sviluppo di alcune funzioni neurologiche (riflesso di raddrizzamento della superficie e risposta con trasalimento) nei ratti appena nati.

Si è verificata iperplasia del dotto biliare da minima a moderata con associata fibrosi peribiliare nei cani dopo 52 settimane di somministrazione orale di 75mg/kg/die.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Mannitolo
Amido di mais
Acido citrico anidro
Sodio citrato

Povidone K30
Sodio stearilfumarato.

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

[0,4 mg] Non conservare a temperatura superiore a 25°C. Conservare nella confezione originale al fine di proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

[2 mg e 8 mg] Questo medicinale non richiede particolari condizioni di temperatura per la conservazione. Conservare nella confezione originale al fine di proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni blister in PVC/alluminio.

Confezioni da 7, 28, 30, 49 e 70 compresse sublinguali.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessun requisito speciale.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE PER L'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano

8 NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE PER L'IMMISSIONE IN COMMERCIO

039747011 - "0,4 MG COMPRESSE SUBLINGUALI" 7 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL
039747023 - "0,4 MG COMPRESSE SUBLINGUALI" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL
039747035 - "0,4 MG COMPRESSE SUBLINGUALI" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL
039747047 - "0,4 MG COMPRESSE SUBLINGUALI" 70 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL
039747050 - "2 MG COMPRESSE SUBLINGUALI" 7 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL
039747062 - "2 MG COMPRESSE SUBLINGUALI" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL
039747074 - "2 MG COMPRESSE SUBLINGUALI" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL
039747086 - "2 MG COMPRESSE SUBLINGUALI" 70 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL
039747098 - "8 MG COMPRESSE SUBLINGUALI" 7 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL
039747100 - "8 MG COMPRESSE SUBLINGUALI" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL
039747112 - "8 MG COMPRESSE SUBLINGUALI" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL
039747124 - "8 MG COMPRESSE SUBLINGUALI" 70 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL
039747136 - "0,4 MG COMPRESSE SUBLINGUALI" 49 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL
039747148 - "2 MG COMPRESSE SUBLINGUALI" 49 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL
039747151 - "8 MG COMPRESSE SUBLINGUALI" 49 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

16 Febbraio 2011

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO