RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Buprenorfina Ethypharm 0.4 mg compresse sublinguali
Buprenorfina Ethypharm 2 mg compresse sublinguali
Buprenorfina Ethypharm 8 mg compresse sublinguali

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa sublinguale contiene 0.4 mg di buprenorfina (come buprenorfina cloridrato).
Eccipienti: ogni compressa contiene lattosio monoidrato 19,71 mg.

Ogni compressa sublinguale contiene 2 mg di buprenorfina (come buprenorfina cloridrato).
Eccipienti: ogni compressa contiene lattosio monoidrato 33,08 mg.

Ogni compressa sublinguale contiene 8 mg di buprenorfina (come buprenorfina cloridrato).
Eccipienti: ogni compressa contiene lattosio monoidrato 30,90 mg.

Eccipienti con effetti noti:
Questo medicinale contiene lattosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa sublinguale.

Compressa bianca, tondeggiante biconvessa, non rivestita, con "→" incisa su un lato.

Compressa bianca, tondeggiante biconvessa, non rivestita, con "2" inciso su un lato e "→" sull'altro lato.

Compressa bianca, tondeggiante biconvessa, non rivestita, con "8" inciso su un lato e "→" sull'altro 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

Il trattamento è indicato per l'uso in adulti e adolescenti al di sopra dei 15 anni di età che abbiano acconsentito ad essere trattati per la dipendenza.

Quando si inizia un trattamento con la buprenorfina, il medico deve essere consapevole del profilo di agonista parziale della buprenorfina e del fatto che può causare la precipitazione dei sintomi da astinenza in pazienti con dipendenza da oppioidi. Prima dell'induzione al trattamento è necessario prendere in considerazione il tipo di dipendenza da oppioidi (ad esempio oppioide a lunga o breve durata d'azione), il lasso di tempo trascorso dall'ultima assunzione di oppioidi e il grado di dipendenza da dette sostanze. Al fine di evitare la precipitazione dei sintomi di astinenza, la terapia di induzione con buprenorfina deve essere intrapresa solo in presenza di sintomi oggettivi e chiari di astinenza.

La somministrazione avviene per via sublinguale. I medici devono avvertire i pazienti che la via sublinguale rappresenta l'unico metodo di somministrazione efficace e sicuro di questo farmaco. La compressa deve essere tenuta sotto la lingua fino a completa dissoluzione, che normalmente richiede da 5 a 10 minuti.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Prima di iniziare la terapia si raccomanda l'esecuzione dei test di base della funzionalità epatica e dell'epatite virale. I pazienti positivi all'epatite virale, sottoposti a trattamento concomitante (vedere paragrafo 4.5) e/o affetti da disfunzione epatica sono a rischio di accelerazione di danni epatici. Si raccomanda un regolare monitoraggio della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.4).

Terapia di induzione
La dose iniziale va da 0.8 mg a 4 mg, somministrati in un'unica dose una volta al giorno.

- Pazienti dipendenti da oppioidi non in astinenza: una dose di compressa(e) di buprenorfina deve essere somministrata per via sublinguale almeno 6 ore dall'ultima assunzione di oppioidi, o al comparire dei primi sintomi di astinenza.
- Pazienti in trattamento con metadone: Prima dell'inizio della terapia con buprenorfina è necessario ridurre il dosaggio di metadone fino a un massimo di 30 mg/die. La buprenorfina può causare la precipitazione dei sintomi di astinenza in pazienti con dipendenza da metadone.

Aggiustamento della posologia e mantenimento:
il dosaggio di buprenorfina deve essere progressivamente aumentato in base alla risposta clinica del singolo paziente e non deve eccedere il dosaggio giornaliero massimo di 24 mg. Il dosaggio viene ottimizzato in base a una successiva valutazione delle condizioni cliniche e psicologiche del paziente.

Durante la fase iniziale del trattamento, si consiglia la somministrazione di buprenorfina a frequenza giornaliera. In seguito, quando il paziente raggiunge la stabilizzazione, è possibile fornire una quantità sufficiente al trattamento di più giorni (limitata ad un massimo di 7 giorni o in accordo a quanto in vigore a livello locale).

Riduzione del dosaggio e termine del trattamento:
Dopo il raggiungimento di un soddisfacente periodo di stabilizzazione, è possibile ridurre gradualmente il dosaggio a una dose di mantenimento inferiore; qualora sia ritenuto opportuno, in alcuni pazienti è possibile interrompere il trattamento. La disponibilità delle compresse sublinguali in dosaggi da 0.4, 2 mg e da 8 mg consente una diminuzione del dosaggio. Si consiglia il monitoraggio dei pazienti al termine del trattamento con buprenorfina, a causa della possibilità di ricadute.

Pazienti con funzione epatica compromessa:
Non è noto l'effetto della compromissione della funzione epatica sulla farmacocinetica della buprenorfina. Poiché la buprenorfina è largamente metabolizzata, si prevedono livelli plasmatici superiori in pazienti con compromissione epatica moderata e grave.

Pazienti con funzione renale compromessa:
Non è necessario modificare la dose di buprenorfina in pazienti affetti da insufficienza renale. Si raccomanda cautela nel dosaggio in pazienti con grave insufficienza renale (CLcr < 30 ml/min) (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità alla buprenorfina o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Bambini e adolescenti al di sotto dei 15 anni di età
- Grave insufficienza respiratoria
- Grave insufficienza epatica
- Alcoolismo acuto o *delirium tremens*
- Allattamento

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
Data la mancanza di dati negli adolescenti (15 <18 anni), la buprenorfina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti di questa età.

Avvertenze

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L'uso di buprenorfina è indicato solo per il trattamento della dipendenza da oppioidi. Si raccomanda inoltre che il trattamento sia prescritto da un medico che assicuri una gestione globale del/i paziente/i tossicodipendente/i.

- Il medico deve tenere in considerazione il rischio di abuso e di uso scorretto (p.es. somministrazione per via endovenosa) soprattutto all'inizio del trattamento.
- Diversione: Con diversione si intende l'introduzione di buprenorfina per uso sublinguale 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 per uso sublinguale 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 per uso sublinguale, 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. Il rischio di gravi effetti indesiderati, quali overdose o abbandono del trattamento, è maggiore in pazienti sottoposti a sottodosaggio con buprenorfina per uso sublinguale che perseverino nell'automedicazione dei sintomi di astinenza con oppioidi, alcool o altri sedativi ipnotici, in modo particolare benzodiazepine.
- Dipendenza: La buprenorfina è un agonista parziale che si lega ai recettori mu-oppioidi e la sua somministrazione cronica determina dipendenza di tipo oppioide. La sospensione del trattamento può causare una sindrome di astinenza che può non essere immediata.
- 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 (vedere paragrafo 4.5) o non in accordo con la prescrizione medica.
- Epatite ed eventi epatici: Sono stati segnalati casi di gravi danni epatici in soggetti dipendenti da oppiacei, tanto nelle sperimentazioni cliniche quanto nelle segnalazioni post marketing relative agli eventi avversi. Lo spettro delle anomalie varia dall'aumento transitorio asintomatico delle transaminasi epatiche all'insufficienza epatica, alla necrosi epatica, alla sindrome epatorenale e all'encefalopatia epatica. In molti casi la presenza di preesistenti anomalie degli enzimi epatici, infezioni da virus dell'epatite B o C, l'uso concomitante di altri farmaci potenzialmente epatotossici (*aspirina, amiodarone, proteasi inibitori, isoniazide…*), e la contemporanea assunzione di droghe per via endovenosa possono avere un ruolo causale o contributivo. La presenza dei suddetti fattori deve essere presa in considerazione prima di prescrivere buprenorfina per uso sublinguale e durante il trattamento. Qualora si sospetti un evento epatico la cui causalità sia sconosciuta è necessario condurre un'ulteriore valutazione. Se si sospetta che la buprenorfina sia la causa di necrosi epatica o ittero, il trattamento deve essere sospeso con la rapidità permessa dalle condizioni cliniche del paziente. Tutti i pazienti devono essere sottoposti a test periodici della funzione epatica.
- La calibrazione dei dosaggi in pazienti già sottoposti a trattamento con inibitori dell'enzima CYP3A4 deve essere operata con cautela, poiché gli inibitori dell'enzima CYP3A4 possono aumentare i livelli plasmatici di buprenorfina (vedere paragrafo 4.5). I pazienti in trattamento con inibitori dell'enzima CYP3A4 potrebbero dover essere trattati con dosi più basse.
- Questo prodotto può causare sonnolenza, effetto che può essere aggravato dall'uso concomitante di altri agenti ad azione centrale, come: alcool, tranquillanti, sedativi, ipnotici (vedere paragrafo 4.5).
- Questo prodotto può causare ipotensione ortostatica.
- Gli atleti devono essere informati del fatto che la buprenorfina può causare una reazione positiva ai test anti-doping.

Uso in pazienti pediatrici

Non sono disponibili dati sull'uso della buprenorfina in bambini al di sotto dei 15 anni di età; quindi la buprenorfina non deve essere usata in bambini al di sotto dei 15 anni di età.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Precauzioni per l'uso
Questo prodotto deve essere usato con cautela in pazienti con:
- asma o insufficienza respiratoria (con l'uso di buprenorfina sono stati riportati casi di depressione respiratoria);
- insufficienza renale (il 20% della dose somministrata è eliminato per via renale; quindi l'eliminazione per via renale potrebbe essere prolungata);
- insufficienza epatica (il metabolismo epatico della buprenorfina può essere alterato);
- così come con altri oppioidi, si raccomanda cautela nei pazienti che usano buprenorfina e hanno lesioni alla testa, pressione intracranica aumentata, ipotensione, ipertrofia prostatica o stenosi uretrale.

Eccipienti:
Questo medicinale contiene lattosio. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono prendere questa medicina.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione
La buprenorfina non deve essere assunta con bevande alcoliche o medicinali contenenti alcool. L'alcool aumenta l'effetto sedativo della buprenorfina (vedere paragrafo 4.7).

La buprenorfina deve essere usata con cautela con:
- Benzodiazepine: Questa associazione può potenziare la depressione respiratoria di origine centrale, con il rischio di morte; quindi i dosaggi devono essere aggiustati individualmente e il paziente attentamente monitorato. Deve essere preso in considerazione anche il rischio di abuso di farmaco (vedere paragrafo 4.4).
- Altri farmaci ad azione depressiva del sistema nervoso centrale, altri derivati dell'oppio (ad esempio metadone, analgesici e sedativi della tosse), alcuni antidepressivi, sedativi antagonisti dei recettori H1, barbiturici, ansiolitici diversi dalle benzodiazepine, neurolettici, clonidina e sostanze correlate: dette associazioni aumentano la depressione del sistema nervoso centrale.
- Inibitori delle monoaminoossidasi (MAOI): possibile enfatizzazione degli effetti degli oppioidi, in base all'esperienza con la morfina.
- Ad oggi, non è stata osservata alcuna interazione notevole con la cocaina, la sostanza più frequentemente usata dai soggetti che utilizzano più droghe in combinazione con gli oppioidi.

E' stata anche riportata una interazione sospetta tra un'iniezione di buprenorfina e fenprocumone, risultata poi in porpora.

Uno studio di interazione tra buprenorfina e ketoconazolo (un potente inibitore del CYP3A4), ha evidenziato un aumento sia del C_{max} sia dell'AUC della buprenorfina (rispettivamente 70 % and 50 % circa) e, in misura leggermente inferiore, del metabolita norbuprenorfina. I pazienti in trattamento con buprenorfina devono essere attentamente monitorati e la dose di buprenorfina deve essere ridotta della metà quando si inizia un trattamento con ketoconazolo.

Sebbene non siano disponibili dati provenienti da studi clinici, anche l'uso di altri inibitori del CYP3A4 (p.es. gestodene, troleandomicina, gli inibitori del HIV proteasi ritonavir, indinavir e saquinavir) può aumentare i livelli di esposizione alla buprenorfina e norbuprenorfina e una riduzione similare della dose deve essere presa in considerazione quando si inizia il trattamento.

L'interazione di buprenorfina con induttori del CYP3A4 non è stata studiata. Pertanto si raccomanda che i pazienti sottoposti a terapia con buprenorfina siano attentamente monitorati se trattati in concomitanza con induttori enzimatici (ad esempio, fenobarbital, carbamazepina, fenitoina, rifampicina). L'uso di questi medicinali può aumentare il metabolismo della buprenorfina e la dose di buprenorfina deve essere aumentata in modo appropriato se i pazienti lamentano una diminuzione di benefici della buprenorfina o se si presenta di nuovo un'emergenza dovuta al desiderio di droghe illecite.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Gravidanza
Attualmente, per quanto riguarda gli esseri umani, non sono disponibili dati sufficienti per valutare possibili effetti malformativi o feto tossici della buprenorfina se somministrata durante la gravidanza.

Verso il termine della gravidanza, alte dosi, anche se somministrate per un breve periodo di tempo, possono causare depressione respiratoria nei neonati. La somministrazione cronica di buprenorfina durante gli ultimi tre mesi di gravidanza può determinare una sindrome di astinenza nel neonato. La buprenorfina non deve essere usata durante la gravidanza a meno che la condizione clinica della donna richieda il trattamento con buprenorfina, e solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto.

Allattamento:
Come evidenziato nei ratti, la buprenorfina ha il potenziale di impedire l'allattamento o la produzione di latte. Inoltre, poiché la buprenorfina passa nel latte materno, l'allattamento è controindicato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
La buprenorfina può determinare sonnolenza, in modo particolare quando assunta insieme ad alcool o depressori del sistema nervoso centrale. Quindi ai pazienti deve essere consigliato di non guidare o usare macchinari (vedere paragrafo 4.5).

4.8 Effetti indesiderati

La comparsa di effetti indesiderati dipende dalla soglia di tolleranza dei pazienti, che è più alta nei pazienti con dipendenza che nel resto della popolazione.

Per la valutazione degli effetti indesiderati viene usata la seguente convenzione per la frequenza:
Molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100 e < 1/10); non comune (≥ 1/1000 e <1/100); raro (≥ 1/10000 e <1/1000); molto raro (≤ 1/10000), non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario	Molto raro:	Shock anafilattico, edema angioneurotico, (Quincke-edema), broncospasmo
Disturbi psichiatrici	Comune:	Ansia, nervosismo
	Non comune:	Allucinazioni
Patologie del sistema nervoso	Molto comune:	Insonnia
	Comune:	Capogiri, sonnolenza, mal di testa
Patologie dell'occhio	Comune:	Disturbi della lacrimazione
Patologie cardiache	Comune:	Alterazioni dell'ECG (prolungamento del tratto QT)
Patologie vascolari	Comune:	Sincope, ipotensione ortostatica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune:	Rinorrea
	Non comune:	Depressione respiratoria
Patologie gastrointestinali	Comune:	Stipsi, diarrea, nausea, vomito, dolore addominale
Patologie epatobiliari	Non comune:	Necrosi epatica, epatite*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune:	Sudorazione
Patologie sistemiche	Molto comune:	Astenia, syndrome da astinenza
	Comune:	Mal di schiena, brividi

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In caso di assunzione scorretta per via endovenosa sono state segnalate reazioni locali, talvolta settiche, ed epatiti acute potenzialmente gravi (vedere paragrafo 4.4).

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
http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

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: è necessario intraprendere un trattamento sintomatico della depressione respiratoria e adottare le misure generali di terapia intensiva. Deve essere garantita la pervietà delle vie aeree e una ventilazione assistita o controllata. 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, rispetto a quello esercitato nei confronti di altri agonisti pieni degli oppioidi.

La lunga durata d'azione della buprenorfina deve essere presa in considerazione per determinare la durata del trattamento necessario per contrastare gli effetti di un sovradosaggio.

5. PROPRIETÁ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati nella dipendenza da oppioidi.
Codice ATC: N07 BC01

La buprenorfina è un agonista/antagonista oppioide parziale che si lega ai recettori μ (mu) e κ (kappa) del cervello. La sua attività nella terapia di mantenimento con oppioidi è attribuibile al suo legame reversibile in modo lento con i recettori μ che, in un periodo prolungato, minimizza il bisogno di droghe nei pazienti tossicodipendenti.

Durante studi di farmacologia clinica in soggetti con dipendenza da oppiacei, la buprenorfina ha dimostrato un effetto tetto su un certo numero di parametri, inclusi umore positivo, "buon effetto", e depressione respiratoria.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
La buprenorfina, se somministrata per via orale, è sottoposta ad una metabolizzazione epatica di primo passaggio con N-dealchilazione e glucuronoconiugazione nell'intestino tenue. L'uso di questo medicinale per via orale è quindi inappropriato.

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

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

Biotrasformazione ed eliminazione

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La buprenorfina è metabolizzata ossidativamente per 14-N-dealchilazione in N-desalchil-buprenorfina (anche nota come norbuprenorfina) attraverso il citocromo P450 CYP3A4 e per glucuronoconiugazione della molecola di partenza e del metabolita dealchilato. La norbuprenorfina è un μ (mu) agonista con una debole attività intrinseca.

L'eliminazione di buprenorfina è bi- o tri-esponenziale, con una lunga fase di eliminazione terminale di 20-25 ore, in parte dovuta al riassorbimento della buprenorfina a seguito dell'idrolisi intestinale del derivato coniugato, e in parte alla natura altamente lipofilica della molecola.

La buprenorfina viene essenzialmente eliminata nelle feci per escrezione biliare dei metaboliti glucuronoconiugati (80 %), mentre la parte restante viene eliminata con le urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza
La tossicità in acuto della buprenorfina è stata determinata nel topo e nel ratto a seguito di somministrazione orale e parenterale. La dose media letale (LD_{50}) nel topo è stata 26, 94 e 261 mg/kg per somministrazione endovenosa, intraperitoneale e orale, rispettivamente. I valori di LD_{50} nel ratto sono stati di 35, 243 e 600 mg/kg per somministrazione endovenosa, intraperitoneale e orale, rispettivamente.

La buprenorfina ha mostrato tossicità tissutale e biochimica notevolmente bassa quando somministrata a cani di razza beagle continuativamente per un mese per via sottocutanea, a scimmie reso per un mese per via orale,e a ratti e babbuini per sei mesi per via intramuscolare.

Da studi di teratologia su ratti e conigli, è stato possibile concludere che la buprenorfina non è né embriotossica né teratogena, né ha alcun effetto marcato sulle potenzialità di svezzamento.
Non sono stati notate reazioni avverse sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva generale nei ratti, sebbene alla più alta dose intramuscolare (5mg/kg/die) le madri hanno avuto difficoltà nel parto e c'è stata un'alta mortalità neonatale.
Studi su ratti e conigli hanno evidenziato fetotossicità, inclusa perdita post-impianto. Inoltre, la somministrazione per via orale alla madre ad alte dosi durante la gestazione e l'allattamento ha causato un leggero ritardo nello sviluppo di alcune funzioni neurologiche (riflesso di raddrizzamento superficiale e reazione di trasalimento) nei ratti neonati.
A seguito di somministrazione per via orale di 75 mg/kg/die per 52 settimane a cani, si è verificata iperplasia da minima a moderata del dotto biliare con fibrosi peribiliare associata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE
6.1 Elenco degli eccipienti
Lattosio monoidrato,
Mannitolo,
Amido di mais,
Acido citrico anidro,
Sodio citrato,
Povidone K 30,
sodio stearilfumarato

6.2 Incompatibilità
Non pertinente.

6.3 Periodo di validità
[0.4 mg] 1 anno
[2 mg e 8 mg] 2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
[0.4 mg] Non conservare a temperatura superiore a 25°C. Conservare nella confezione originale per tenerlo a riparo dalla luce e dall'umidità.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

[2 mg e 8 mg] Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione termica di conservazione. Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Confezioni Blister in PVC/Alluminio.

Dimensione delle confezioni 7, 28, 70 compresse sublinguali.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento
Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ETHYPHARM
194 Bureaux de la Colline – Bâtiment D
92213 Saint-Cloud Cedex
FRANCE

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

AIC 039467016: 0,4 mg compresse sublinguali " 7 compresse in blister pvc/al
AIC 039467028: 0,4 mg compresse sublinguali " 28 compresse in blister pvc/al
AIC 039467030: 0,4 mg compresse sublinguali " 70 compresse in blister pvc/al
AIC 039467042: 2 mg compresse sublinguali " 7 compresse in blister pvc/al
AIC 039467055: 2 mg compresse sublinguali " 28 compresse in blister pvc/al
AIC 039467067: 2 mg compresse sublinguali " 70 compresse in blister pvc/al
AIC 039467079: 8 mg compresse sublinguali " 70 compresse in blister pvc/al
AIC 039467081: 8 mg compresse sublinguali " 7 compresse in blister pvc/al
AIC 039467093: 8 mg compresse sublinguali " 28 compresse in blister pvc/al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).