

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1 ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

BUPRENAL VIOGEN 0,4 mg, υπογλώσσια δισκία
BUPRENAL VIOGEN 2 mg, υπογλώσσια δισκία
BUPRENAL VIOGEN 8 mg, υπογλώσσια δισκία

2 ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε υπογλώσσιο δισκίο περιέχει 0,4 mg βουπρενορφίνης (ως υδροχλωρική βουπρενορφίνη).
Έκδοχο: κάθε δισκίο περιέχει 17,82 mg λακτόζης.

Κάθε υπογλώσσιο δισκίο περιέχει 2 mg βουπρενορφίνης (ως υδροχλωρική βουπρενορφίνη).
Έκδοχο: κάθε δισκίο περιέχει 30,51 mg λακτόζης.

Κάθε υπογλώσσιο δισκίο περιέχει 8 mg βουπρενορφίνης (ως υδροχλωρική βουπρενορφίνη).
Έκδοχο: κάθε δισκίο περιέχει 28,43 mg λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3 ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Υπογλώσσιο δισκίο.

Λευκά, στρογγυλά, αμφίκυρτα μη επικαλυμμένα δισκία, χαραγμένα με “→” στη μία πλευρά.

Λευκά, στρογγυλά, αμφίκυρτα μη επικαλυμμένα δισκία, χαραγμένα με το “2” στη μία πλευρά και “→” στην αντίθετη πλευρά.

Λευκά, στρογγυλά, αμφίκυρτα μη επικαλυμμένα δισκία, χαραγμένα με το “8” στη μία πλευρά και “→” στην αντίθετη πλευρά.

4 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία υποκατάστασης για εξάρτηση από οπιοειδή φάρμακα, εντός ενός πλαισίου ιατρικής, κοινωνικής και ψυχολογικής θεραπείας.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία προορίζεται για χρήση σε ενήλικες και έφηβους άνω των 15 ετών οι οποίοι έχουν συμφωνήσει να λάβουν θεραπεία για εθισμό.

Κατά την έναρξη της θεραπείας με βουπρενορφίνη, ο γιατρός θα πρέπει να έχει επίγνωση του χαρακτήρα μερικού αγωνιστή της βουπρενορφίνης και του ότι μπορεί να επιταχύνει το σύνδρομο στέρησης σε εξαρτώμενους από οπιοειδή ασθενείς.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να εξετάζεται ο τύπος της οπιοειδούς εξάρτησης (δηλ. μακράς - ή βραχείας - δράσης οπιοειδές), το διάστημα μετά την τελευταία χρήση οπιοειδούς και ο βαθμός της οπιοειδούς εξάρτησης. Για την αποφυγή επιτάχυνσης της στέρησης, θα πρέπει να γίνεται έφοδος με βουπρενορφίνη όταν είναι προφανή αντικειμενικά και σαφή σημεία στέρησης.

Η χορήγηση γίνεται υπογλώσσια. Οι γιατροί πρέπει να προειδοποιούν τους ασθενείς ότι η υπογλώσσια οδός είναι η μοναδική αποτελεσματική και ασφαλής οδός χορήγησης για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Το δισκίο προορίζεται για τοποθέτηση κάτω από τη γλώσσα μέχρις ότου διαλυθεί, το οποίο συνήθως απαιτεί 5 με 10 λεπτά.

Δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας στην αρχική κατάσταση και τεκμηρίωση της κατάστασης της ιογενούς ηπατίτιδας απαιτούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας. Ασθενείς οι οποίοι είναι θετικοί για ιογενή ηπατίτιδα, λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.5) και/ή έχουν υπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία βρίσκονται σε κίνδυνο ταχέως εξελισσόμενης ηπατικής βλάβης. Συνιστάται τακτική παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Θεραπεία εφόδου

Η αρχική δόση είναι από 0,8mg έως 4mg, χορηγούμενη ως εφάπαξ ημερήσια δόση.

- Για άτομα με εξάρτηση από οπιοειδή τα οποία δεν έχουν υποστεί στέρηση: μία δόση δισκίου(ων) βουπρενορφίνης χορηγούμενη υπογλώσσια τουλάχιστον 6 ώρες αφότου ο ασθενής έκανε την τελευταία χρήση του οπιοειδούς ή όταν εμφανιστούν τα πρώτα σημεία ακατάσχετης επιθυμίας.
- Για ασθενείς που λαμβάνουν μεθαδόνη: πριν την έναρξη της θεραπείας με βουπρενορφίνη, η δόση της μεθαδόνης πρέπει να μειώνεται σε ένα μέγιστο 30 mg/ημέρα. Η βουπρενορφίνη μπορεί να επιταχύνει τα συμπτώματα στέρησης σε ασθενείς εξαρτώμενους από τη μεθαδόνη.

Προσαρμογή της δόσης και συντήρηση:

Η δόση βουπρενορφίνης θα πρέπει να αυξάνεται σταδιακά με βάση την κλινική δράση του κάθε ασθενούς και δεν θα πρέπει να ξεπερνά μία μέγιστη εφάπαξ ημερήσια δόση των 24 mg. Η δόση ρυθμίζεται ανάλογα με την επανεκτίμηση της κλινικής και ψυχολογικής κατάστασης του ασθενούς.

Κατά τη διάρκεια έναρξης της θεραπείας, συνιστάται ημερήσια διάθεση βουπρενορφίνης. Μετά τη σταθεροποίηση, μπορεί να δοθεί στον ασθενή μία ποσότητα προϊόντος αρκετή για αρκετές μέρες θεραπείας. Συνιστάται η ποσότητα του προϊόντος να περιορίζεται στις 7 ημέρες ή σύμφωνα με τις ειδικές απαιτήσεις.

Μείωση της δόσης και τερματισμός της θεραπείας:

Αφού επιτευχθεί μία ικανοποιητική περίοδος σταθεροποίησης, η δόση μπορεί να μειωθεί σταδιακά σε μία χαμηλότερη δόση συντήρησης. Εφόσον κρίνεται σκόπιμο, η θεραπεία μπορεί να τερματισθεί σε ορισμένους ασθενείς. Η διαθεσιμότητα του υπογλώσσιου δισκίου σε δόσεις των 0,4 mg, 2 mg και 8 mg, αντιστοίχως, επιτρέπει μία προοδευτική μείωση της δόσης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται μετά τον τερματισμό της θεραπείας με βουπρενορφίνη λόγω του ενδεχομένου υποτροπής.

Ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία:

Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της βουπρενορφίνης είναι άγνωστη. Από τη στιγμή που η βουπρενορφίνη μεταβολίζεται εκτεταμένως, τα επίπεδα στο πλάσμα αναμένεται να είναι υψηλότερα σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία:

Μεταβολή της δόσης της βουπρενορφίνης δεν απαιτείται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Συνιστάται προσοχή όταν χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική διαταραχή ($CL_{cr} < 30$ ml/λεπτό) (βλ. παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη βουπρενορφίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα
- Παιδιά και έφηβοι ηλικίας κάτω των 15 ετών
- Σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια
- Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια
- Οξύς αλκοολισμός ή τρομώδες παραλήρημα
- Θηλασμός

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Λόγω της έλλειψης δεδομένων σε εφήβους (ηλικία 15-18), η βουπρενορφίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο με προσοχή σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Προειδοποιήσεις

Η βουπρενορφίνη συνιστάται μόνο για τη θεραπεία της εξάρτησης από οπιοειδείς ναρκωτικές ουσίες. Συνιστάται επίσης η συνταγογράφηση της θεραπείας από ένα γιατρό που μπορεί να εξασφαλίζει ολοκληρωμένη διαχείριση των εξαρτημένων από ναρκωτικές ουσίες ασθενών.

- Ο γιατρός θα πρέπει να εξετάσει τον κίνδυνο κατάχρησης και λανθασμένης χρήσης (π.χ. ενδοφλέβια οδός), ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας.
- Εκτροπή: η εκτροπή αναφέρεται στην εισαγωγή της υπογλώσσιας βουπρενορφίνης στην παράνομη αγορά είτε από ασθενείς είτε από άτομα τα οποία αποκτούν το φαρμακευτικό προϊόν μέσω κλοπής από ασθενείς ή φαρμακεία. Αυτή η εκτροπή μπορεί να οδηγήσει σε καινούργιους εθισμένους που χρησιμοποιούν την υπογλώσσια βουπρενορφίνη σαν το βασικό ναρκωτικό φάρμακο, με τους κινδύνους υπερδοσολογίας, εξάπλωσης των μεταδιδόμενων με το αίμα ιογενών λοιμώξεων, αναπνευστικής καταστολής και ηπατικής βλάβης.
- Επιταχυνόμενο σύνδρομο στέρησης: όταν ξεκινά η θεραπεία με υπογλώσσια βουπρενορφίνη, ο γιατρός θα πρέπει να γνωρίζει για το χαρακτήρα μερικού αγωνιστή της βουπρενορφίνης και για το ότι μπορεί να επιταχύνει τη στέρηση στους εξαρτώμενους από τα οπιοειδή ασθενείς ιδιαίτερα αν χορηγηθεί σε λιγότερο από 6 ώρες μετά την τελευταία χρήση ηρωίνης ή άλλων οπιοειδών βραχείας δράσης, ή αν χορηγηθεί σε λιγότερο από 24 ώρες μετά την τελευταία δόση μεθαδόνης. Αντιστρόφως, τα συμπτώματα στέρησης μπορούν επίσης να συσχετισθούν με κατώτερη της βέλτιστης δόση. Ο κίνδυνος σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών όπως η υπερδοσολογία ή η εγκατάλειψη της θεραπείας είναι μεγαλύτερος εάν ένας ασθενής βρίσκεται σε υποθεραπευτική δοσολογία υπογλώσσιας βουπρενορφίνης και συνεχίζει να αυτοθεραπεύει τα συμπτώματα στέρησης με οπιοειδή, αλκοόλ ή άλλα κατασταλτικά-υπνωτικά συγκεκριμένα βενζοδιαζεπίνες.
- Εξάρτηση: η βουπρενορφίνη είναι ένας μερικός αγωνιστής στον μ-υποδοχέα των οπιοειδών και χρόνια χορήγηση δημιουργεί εξάρτηση του οπιοειδούς τύπου. Τερματισμός της θεραπείας μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα σύνδρομο στέρησης το οποίο μπορεί να είναι όψιμο.
- Αναπνευστική καταστολή: έχει αναφερθεί ένας αριθμός περιπτώσεων θανάτων λόγω αναπνευστικής καταστολής, ειδικότερα όταν η βουπρενορφίνη χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με βενζοδιαζεπίνες (βλ. παράγραφο 4.5) ή όταν η βουπρενορφίνη δε χρησιμοποιήθηκε σύμφωνα με τις επισημάνσεις.

Ηπατίτιδα και ηπατικά συμβλήματα: περιπτώσεις οξείας ηπατικής βλάβης έχουν αναφερθεί σε άτομα εξαρτημένα από οπιοειδή και στις κλινικές δοκιμές και στις αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών μετά την κυκλοφορία. Το φάσμα των ανωμαλιών κυμαίνεται από παροδικές ασυμπτωματικές αυξήσεις στις ηπατικές τρανσαμινάσες έως αναφορές περιπτώσεων ηπατικής ανεπάρκειας. Σε πολλές περιπτώσεις η παρουσία προϋπαρχουσών ανωμαλιών των ενζύμων του ήπατος, λοίμωξης με ιό της ηπατίτιδας Β ή ιό της ηπατίτιδας C, ταυτόχρονης χρήσης άλλων δυνητικά ηπατοτοξικών φαρμάκων (ασπιρίνη, αμιοδαρόνη, αναστολείς πρωτεασών, ισονιαζίδη) και συνεχιζόμενης χρήσης ενέσιμων ναρκωτικών μπορεί να έχει έναν αιτιολογικό ή ενισχυτικό ρόλο. Αυτοί οι υποκείμενοι παράγοντες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πριν τη

συνταγογράφηση της υπογλώσσιας βουπρενορφίνης και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Όταν υπάρχει υποψία για ηπατικό γεγονός, αγνώστου προέλευσης, απαιτείται περαιτέρω αξιολόγηση. Εάν υπάρχει υποψία ότι η βουπρενορφίνη είναι η αιτία ηπατικής νέκρωσης ή ικτέρου, η χορήγησή της θα πρέπει να διακοπεί όσο το δυνατό συντομότερα επιτρέπει η κλινική κατάσταση του ασθενούς. Κάθε ασθενής θα πρέπει να υποβάλλεται τακτικά σε δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας.

- Πρέπει να γίνεται προσεκτική ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς του CYP3A4, καθότι οι τελευταίοι μπορεί να επαυξήσουν τις συγκεντρώσεις βουπρενορφίνης στο πλάσμα (βλέπε παράγραφο 4.5). Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς του CYP3A4 μπορούν να λαμβάνουν μειωμένες δόσεις.
- Το προϊόν αυτό μπορεί να προκαλέσει υπνηλία, η οποία μπορεί να επιδεινωθεί από άλλους καταστολείς του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως: αλκοόλ, ηρεμιστικά, κατασταλτικά, υπνωτικά (βλέπε παράγραφο 4.5).
- Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση.
- Οι αθλητές θα πρέπει να γνωρίζουν ότι αυτό το φάρμακο μπορεί να δώσει θετική αντίδραση σε έλεγχο doping για αναβολικά.

Παιδιατρική χρήση

Δεν υπάρχουν δεδομένα για παιδιά κάτω των 15 ετών. Συνεπώς η βουπρενορφίνη δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 15.

Προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με:

- άσθμα ή αναπνευστική ανεπάρκεια (έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αναπνευστικής καταστολής με βουπρενορφίνη),
- νεφρική ανεπάρκεια (20% της χορηγούμενης δόσης αποβάλλεται από τη νεφρική οδό, έτσι, η νεφρική αποβολή μπορεί να παραταθεί),
- ηπατική ανεπάρκεια (ο ηπατικός μεταβολισμός της βουπρενορφίνης μπορεί να μεταβληθεί),
- όπως και με άλλα οπιοειδή, απαιτείται προσοχή σε ασθενείς που χρησιμοποιούν βουπρενορφίνη και έχουν κάκωση της κεφαλής, αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση, υπόταση, υπερτροφία του προστάτη ή στένωση της ουρήθρας.

Έκδοχο:

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας γαλακτόζης, ανεπάρκειας της Lapp λακτάσης ή δυσασπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το BUPRENAL VIOGEN δεν θα πρέπει να λαμβάνεται μαζί με αλκοολούχα ποτά ή σκευάσματα που περιέχουν αλκοόλ, καθώς το αλκοόλ αυξάνει την κατασταλτική δράση της βουπρενορφίνης (βλ. παράγραφο 4.7).

Το BUPRENAL VIOGEN θα πρέπει να χρησιμοποιείται προσεκτικά όταν συγχρησιμοποιείται με:

- Βενζοδιαζεπίνες: Αυτός ο συνδυασμός μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα το θάνατο λόγω της αναπνευστικής καταστολής από το κεντρικό σύστημα. Γι' αυτό η δοσολογία πρέπει να ρυθμίζεται ατομικά και ο ασθενής να παρακολουθείται προσεκτικά. Θα πρέπει επίσης να εξετάζεται ο κίνδυνος κατάχρησης (βλ. παράγραφο 4.4).
- Άλλους καταστολείς του κεντρικού νευρικού συστήματος, άλλα παράγωγα των οπιοειδών (π.χ. μεθαδόνη, αναλγητικά και αντιβηχικά), ορισμένα αντικαταθλιπτικά, κατασταλτικούς ανταγωνιστές των Η1-υποδοχέων, βαρβιτουρικά, άλλα αγχολυτικά εκτός των βενζοδιαζεπινών, νευροληπτικά, κλονιδίνη και σχετικές ουσίες. Αυτοί οι συνδυασμοί αυξάνουν την καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος.
- Αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟΙ): Πιθανή ενίσχυση των επιδράσεων των οπιοειδών, βάσει της εμπειρίας με τη μορφίνη.

- Μέχρι σήμερα, δεν έχει παρατηρηθεί καμία αξιοσημείωτη αλληλεπίδραση με την κοκαΐνη, τον παράγοντα που χρησιμοποιείται πιο συχνά από άτομα που κάνουν κατάχρηση πολλών ναρκωτικών ουσιών σε συνδυασμό με τα οπιοειδή.

Έχει αναφερθεί υποψία για αλληλεπίδραση μεταξύ της ένεσης βουπρενορφίνης και της φαιπροκουμόνης, με αποτέλεσμα την πρόκληση πορφύρας.

Μία μελέτη αλληλεπίδρασης της βουπρενορφίνης με κετοκοναζόλη (έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4) είχε σαν αποτέλεσμα αύξηση της C_{max} και της AUC της βουπρενορφίνης (περίπου 70 % και 50 % αντιστοίχως) και, σε μικρότερη έκταση, του μεταβολίτη, της νορβουπρενορφίνης. Ασθενείς που λαμβάνουν βουπρενορφίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, και η δόση βουπρενορφίνης θα πρέπει να μειωθεί στο μισό όταν ξεκινούν αγωγή με κετοκοναζόλη.

Αν και δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία από κλινικές δοκιμές, η χρήση άλλων αναστολέων του CYP3A4 (π.χ. γεσταγόνο, τρολεανδομυκίνη, οι αναστολείς πρωτεάσης HIV ριτοναβίρη, ινδιναβίρη και σακουιναβίρη) μπορεί επίσης να αυξήσει τα επίπεδα έκθεσης στη βουπρενορφίνη και νορβουπρενορφίνη και μπορεί να απαιτηθεί παρόμοια μείωση της δόσης κατά την έναρξη της αγωγής.

Η αλληλεπίδραση της βουπρενορφίνης με επαγωγείς του CYP3A4 δεν έχει ερευνηθεί. Συνεπώς συνιστάται οι ασθενείς που λαμβάνουν βουπρενορφίνη να παρακολουθούνται στενά εάν συγχωρηγούνται ενζυμικοί επαγωγείς (π.χ. φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη, φαιντοϊνη, ριφαμπικίνη). Η χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων μπορεί να αυξήσει το μεταβολισμό της βουπρενορφίνης και η δόση αυτής θα πρέπει να αυξηθεί κατάλληλα εάν οι ασθενείς παραπονούνται για μείωση του οφέλους από τη βουπρενορφίνη ή αν επανεμφανιστεί ακατάσχετη επιθυμία για παράνομα ναρκωτικά.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν έως σήμερα αρκετά στοιχεία για την αξιολόγηση δυνητικών δυσμορφικών ή εμβρυοτοξικών επιδράσεων της βουπρενορφίνης όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στον άνθρωπο.

Προς το τέλος της εγκυμοσύνης υψηλές δόσεις μπορεί να προκαλέσουν αναπνευστική καταστολή στο νεογνό ακόμα και μετά από μία μικρή περίοδο χορήγησης. Μακροχρόνια χορήγηση βουπρενορφίνης κατά τη διάρκεια των τριών τελευταίων μηνών της εγκυμοσύνης μπορεί να προκαλέσει σύνδρομο στέρησης στο νεογνό. Συνεπώς, η βουπρενορφίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με βουπρενορφίνη και εάν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Όπως αποδείχτηκε στους επίμυες, η βουπρενορφίνη δυνητικά μπορεί να αναστέλλει τη γαλουχία ή την παραγωγή γάλακτος. Επιπρόσθετα, ο θηλασμός δεν ενδείκνυται, επειδή η βουπρενορφίνη περνάει στο γάλα της μητέρας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το BUPRENAL VIOGEN μπορεί να προκαλέσει υπνηλία, ιδιαίτερα όταν λαμβάνεται μαζί με αλκοόλ ή καταστολείς του κεντρικού νευρικού συστήματος. Επομένως, οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται για τον κίνδυνο που ενέχεται στην οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η εκδήλωση των ανεπιθύμητων ενεργειών εξαρτάται από τον ουδό ανοχής του ασθενούς, ο οποίος είναι υψηλότερος στους εθισμένους στα ναρκωτικά απ' ότι στο γενικό πληθυσμό.

Η ακόλουθη συχνότητα εμφάνισης χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1,000$ έως $\leq 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10,000$ έως $\leq 1/1,000$), πολύ σπάνιες ($\leq 1/10,000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν βάσει των διαθέσιμων δεδομένων).

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Πολύ σπάνιες:	Αναφυλακτική καταπληξία, αγγειονευρωτικό οίδημα (Quincke-oedema), βρογχόσπασμος
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές:	Άγχος, νευρικότητα
	Όχι συχνές:	Ψευδαισθήσεις
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές:	Αϋπνία
	Συχνές	Ζάλη, υπνηλία, κεφαλαλγία
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές:	Διαταραχή δακρύρροιας
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές:	Ηλεκτροκαρδιογραφικές ανωμαλίες (παράταση του QT)
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές:	Συγκοπή, ορθοστατική υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Συχνές:	Ρινόρροια
	Όχι συχνές:	Αναπνευστική καταστολή
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές:	Δυσκοιλιότητα, διάρροια, ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Όχι συχνές:	Ηπατική νέκρωση, ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές:	Εφίδρωση
Γενικές διαταραχές	Πολύ συχνές:	Εξασθένιση, σύνδρομο στέρησης
	Συχνές:	Οσφυαλγία, ρίγη

Σε περιπτώσεις ενδοφλέβιας κατάχρησης, έχουν αναφερθεί τοπικές αντιδράσεις, μερικές φορές σηπτικές, και δυνητικά σοβαρή οξεία ηπατίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4).

4.9 Υπερδοσολογία

Στην περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει να εφαρμοσθούν γενικά υποστηρικτικά μέτρα, συμπεριλαμβανομένης της στενής παρακολούθησης της αναπνευστικής και καρδιακής κατάστασης του ασθενούς. Το σημαντικότερο σύμπτωμα που απαιτεί παρέμβαση είναι η αναπνευστική καταστολή, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αναπνευστική ανακοπή και θάνατο.

Εάν ο ασθενής κάνει έμετο, πρέπει να δίδεται προσοχή για την αποφυγή εισρόφησης του εμέτου.

Θεραπεία: Θα πρέπει να εφαρμόζεται συμπτωματική θεραπεία της αναπνευστικής καταστολής, και τα καθιερωμένα μέτρα εντατικής θεραπείας. Πρέπει να εξασφαλίζεται η διατήρηση ανοικτών των αεραγωγών του ασθενούς και η υποβοηθούμενη ή ελεγχόμενη αναπνοή. Ο ασθενής θα πρέπει να μεταφέρεται σε ένα περιβάλλον μέσα στο οποίο είναι διαθέσιμοι πλήρεις εξοπλισμοί ανάνηψης. Συνιστάται η χρήση ενός ανταγωνιστή των οπιοειδών (δηλ., ναλοξόνη), παρά τη μέτρια επίδραση που μπορεί να έχει στην αναστροφή των αναπνευστικών συμπτωμάτων της βουπρενορφίνης συγκριτικά με τις επιδράσεις του στους πλήρεις αγωνιστικούς παράγοντες των οπιοειδών.

Ο μακρύς χρόνος δράσης της βουπρενορφίνης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν καθορίζεται η διάρκεια της θεραπείας που απαιτείται για να αναστραφούν οι επιδράσεις μίας υπερδοσολογίας.

5 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην εξάρτηση από τα οπιοειδή.

Κωδικός ATC: N07 BC01

Η βουπρενορφίνη είναι ένας μερικός αγωνιστής/ανταγωνιστής των οπιοειδών ο οποίος δεσμεύεται στους μ (μι) και κ (κάππα) υποδοχείς του εγκεφάλου. Η δράση της στη θεραπεία συντήρησης με οπιοειδή αποδίδεται στις βραδέως αναστρέψιμες ιδιότητές της με τους μ υποδοχείς, οι οποίες μετά από ένα παρατεταμένο χρονικό διάστημα, μπορεί να ελαχιστοποιήσουν την ανάγκη των εθισμένων ασθενών για ναρκωτικές ουσίες.

Κατά τη διάρκεια κλινικών φαρμακολογικών μελετών σε άτομα εξαρτώμενα από τα οπιοειδή, η βουπρενορφίνη παρουσίασε ανώτατο όριο επίδρασης σε έναν αριθμό παραμέτρων που περιλαμβάνουν τη θετική διάθεση, την “καλή επίδραση”, και την αναπνευστική καταστολή.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η βουπρενορφίνη, όταν λαμβάνεται από του στόματος, υφίσταται ηπατικό μεταβολισμό πρώτης διόδου με N-απαλκυλίωση και γλυκουρονική σύζευξη στο λεπτό έντερο. Συνεπώς η χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος από την από στόματος οδό είναι ακατάλληλη.

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται 90 λεπτά μετά την υπογλώσσια χορήγηση και η μέγιστη σχέση δόσης-συγκέντρωσης είναι γραμμική, μεταξύ 2 mg και 16 mg.

Κατανομή

Η απορρόφηση της βουπρενορφίνης ακολουθείται από μία φάση ταχείας κατανομής και χρόνο ημίσειας ζωής από 2 έως 5 ώρες.

Μεταβολισμός και απομάκρυνση

Η βουπρενορφίνη υφίσταται οξειδωτικό μεταβολισμό μέσω 14-N-απαλκυλίωσης σε N-απαλκυλωμένη βουπρενορφίνη (επίσης γνωστή ως νορβουπρενορφίνη) μέσω του κυτοχρώματος P450 CYP3A4 και της γλυκουρονικής σύζευξης του αρχικού μορίου και του απαλκυλωμένου μεταβολίτη. Η νορβουπρενορφίνη είναι ένας μ (μι) αγωνιστής με ασθενή ενδογενή δράση.

Η απομάκρυνση της βουπρενορφίνης είναι δι-ή τρι-εκθετική, με μία μακρά φάση τελικής απομάκρυνσης 20 έως 25 ωρών, που οφείλεται εν μέρει στην επαναπορρόφηση της βουπρενορφίνης μετά από εντερική υδρόλυση του συζευγμένου παράγωγου και εν μέρει στην υψηλά λιποφιλική φύση του μορίου.

Η βουπρενορφίνη απομακρύνεται κυρίως με τα κόπρανα μέσω αποβολής από τη χολή των συζευγμένων με γλυκουρονίδια μεταβολιτών (80 %), η υπόλοιπη απομακρύνεται με τα ούρα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Παρατηρήθηκε οξεία τοξικότητα της βουπρενορφίνης στα ποντίκια και τους επίμυες ύστερα από χορήγηση από του στόματος και παρεντερική. Οι μέσες θανατηφόρες δόσεις (LD₅₀) στα ποντίκια ήταν 26, 94 και 261 mg/kg για ενδοφλέβια, ενδοπεριτοναϊκή και από του στόματος χορήγηση, αντιστοίχως. Οι τιμές LD₅₀ στον επίμυ ήταν 35, 243, και 600 mg/kg για ενδοφλέβια, ενδοπεριτοναϊκή και από του στόματος χορήγηση, αντιστοίχως.

Η βουπρενορφίνη παρουσίασε αξιοσημείωτα χαμηλές ιστικές και βιοχημικές τοξικότητες, όταν χορηγήθηκε υποδερμικά σε κνηγόσκυλα για ένα μήνα συνεχόμενα, από του στόματος σε πιθήκους rhesus για ένα μήνα και ενδομυϊκώς σε επίμυες και βαβουΐνους για έξι μήνες,.

Από τις τερατολογικές μελέτες σε επίμυες και κουνέλια, διαπιστώθηκε ότι η βουπρενορφίνη δεν είναι εμβρυοτοξική ή τερατογόνος, και δεν έχει έντονες επιδράσεις στο ενδεχόμενο απογαλακτισμού. Δεν υπήρξαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα ή στη γενική λειτουργία αναπαραγωγής στους επίμυες, αν και με την υψηλότερη ενδομυϊκή δόση (5mg/kg/ημέρα) οι μητέρες βίωσαν κάποια δυσκολία στον τοκετό και υπήρξε υψηλή νεογνική θνησιμότητα.

Μελέτες σε επίμυες και κουνέλια κατέδειξαν εμβρυοτοξικότητα συμπεριλαμβανομένης της αποβολής. Επιπλέον, η από του στόματος χορήγηση στη μητέρα σε υψηλές δόσεις κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας είχε σαν αποτέλεσμα μικρή καθυστέρηση στην ανάπτυξη κάποιων νευρολογικών λειτουργιών (αντανακλαστικό επανόρθωσης επί επιφάνειας και αιφνίδια ανταπόκριση) σε νεογέννητους επίμυες.

Παρατηρήθηκε ελάχιστη έως μέτρια υπερπλασία του χοληφόρου πόρου με συσχετιζόμενη περιχολική ίνωση στους σκύλους ύστερα από 52 εβδομάδες από του στόματος χορήγηση 75mg/kg/ημέρα.

6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Λακτόζη μονοϋδρική
Μαννιτόλη
Άμυλο αραβοσίτου
Κιτρικό οξύ άνυδρο
Κιτρικό νάτριο
Ποβιδόνη K30
Μαγνήσιο στεατικό
Ταλκ
Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

[0,4 mg] : 1 χρόνος

[2 mg και 8 mg] : 2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

[0,4 mg] Να μην φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 25°C. Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

[2 mg και 8 mg] Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες κυψελών (τύπου blister) PVC/Αλουμινίου.

Συσκευασίες που εγκρίθηκαν κατά την αποκεντρωμένη διαδικασία:

Μεγέθη συσκευασιών 7, 28, 70 υπογλώσσια δισκία.

Συσκευασίες που γίνονται αποδεκτές στην Ελλάδα:

Μεγέθη συσκευασιών 7, 28

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7 ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

VIOGEN PHARMACEUTICALS

Λεωφ. Ελ. Βενιζέλου 309

176 74, Καλλιθέα

Τηλ.: 210 9417580

Fax: 210 9405228

8 ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BUPRENAL VIOGEN 0,4 mg: 61440/10-9-2010

BUPRENAL VIOGEN 2 mg: 61441/10-9-2010

BUPRENAL VIOGEN 8 mg: 61442/10-9-2010

9 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10-09-2010

10 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

10-9-2010