

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Buprenorfina e Naloxone G.L. Pharma 2 mg/0,5 mg compresse sublinguali

Buprenorfina e Naloxone G.L. Pharma 4 mg/1 mg compresse sublinguali

Buprenorfina e Naloxone G.L. Pharma 8 mg/2 mg compresse sublinguali

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Buprenorfina e Naloxone G.L. Pharma 2 mg/0,5 mg compresse sublinguali

Ogni compressa sublinguale contiene 2 mg di buprenorfina (come cloridrato) e 0,5 mg di naloxone (come cloridrato diidrato).

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa contiene 39,90 mg di lattosio (come monoidrato).

Buprenorfina e Naloxone G.L. Pharma 4 mg/1 mg compresse sublinguali

Ogni compressa sublinguale contiene 4 mg di buprenorfina (come cloridrato) e 1 mg di naloxone (come cloridrato diidrato).

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa contiene 79,80 mg di lattosio (come monoidrato).

Buprenorfina e Naloxone G.L. Pharma 8 mg/2 mg compresse sublinguali

Ogni compressa sublinguale contiene 8 mg di buprenorfina (come cloridrato) e 2 mg di naloxone (come cloridrato diidrato).

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa contiene 159,60 mg di lattosio (come monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Buprenorfina e Naloxone G.L. Pharma 2 mg/0,5 mg compresse sublinguali

Compresse di colore da bianco a biancastro, rotonde e biconvesse, con linea di incisione su un lato ed un diametro di circa 6,5 mm.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

Buprenorfina e Naloxone G.L. Pharma 4 mg/1 mg compresse sublinguali

Compresse di colore da bianco a biancastro, rotonde e biconvesse, con linea di incisione su un lato ed un diametro di circa 8,5 mm.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

Buprenorfina e Naloxone G.L. Pharma 8 mg/2 mg compresse sublinguali

Compresse di colore da bianco a biancastro, rotonde e biconvesse, con linea di incisione su un lato ed un diametro di circa 11,5 mm.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sostitutivo per la dipendenza da oppioidi, nell'ambito di un trattamento medico, sociale e psicologico. L'obiettivo del componente naloxone è scoraggiare l'uso improprio per via endovenosa. Il trattamento è indicato in adulti e adolescenti di età superiore ai 15 anni che abbiano accettato di essere trattati per la loro dipendenza.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Precauzioni da prendere prima dell'induzione

Prima di iniziare il trattamento, occorre prendere in considerazione il tipo di dipendenza da oppioidi (ovvero, oppioide a lunga o breve durata d'azione), il tempo trascorso dall'ultimo consumo di oppioidi e il grado di dipendenza dagli oppioidi. Al fine di evitare la precipitazione dei sintomi di astinenza, l'induzione con buprenorfina/naloxone o con sola buprenorfina deve essere intrapresa solo in presenza di sintomi chiari e oggettivi di astinenza (dimostrati ad esempio da un punteggio indicante un'astinenza da lieve a moderata secondo la scala clinica per l'astinenza da oppioidi (Clinical Opioid Withdrawal Scale, COWS) validata).

- Nei pazienti dipendenti da eroina o da oppioidi a breve durata d'azione, la prima dose di buprenorfina/naloxone deve essere assunta alla comparsa dei primi segni di astinenza, ma non prima che siano trascorse almeno 6 ore dall'ultima assunzione di oppioidi da parte del paziente.
- Per i pazienti ai quali viene somministrato metadone, la dose di metadone deve essere ridotta fino a un massimo di 30 mg/die prima di iniziare la terapia con buprenorfina/naloxone. Occorre considerare la lunga emivita del metadone quando si inizia la terapia con buprenorfina/naloxone. La prima dose di buprenorfina/naloxone deve essere assunta solo alla comparsa dei primi segni d'astinenza, ma non prima che siano trascorse almeno 24 ore dall'ultima assunzione di metadone da parte del paziente. Buprenorfina può causare la precipitazione dei sintomi di astinenza in pazienti con dipendenza da metadone.

Posologia

Terapia iniziale (induzione)

La dose iniziale raccomandata negli adulti e negli adolescenti di età superiore ai 15 anni corrisponde da una a due Buprenorfina e Naloxone G.L. Pharma 2 mg/0,5 mg. Il giorno uno, possono essere somministrati da uno a due Buprenorfina e Naloxone G.L. Pharma 2 mg/0,5 mg in aggiunta a seconda delle esigenze del singolo paziente.

Durante l'inizio del trattamento, si raccomanda la supervisione giornaliera della somministrazione per assicurare il corretto posizionamento sublinguale della dose e per osservare la risposta del paziente al trattamento, come guida a un'efficace titolazione della dose secondo l'effetto clinico.

Aggiustamento della posologia e terapia di mantenimento

In seguito all'induzione del trattamento del giorno 1, il paziente deve essere rapidamente stabilizzato a una dose di mantenimento nel corso dei prossimi giorni, mediante aggiustamento progressivo della dose in base alla risposta clinica del singolo paziente.

La titolazione della dose in incrementi di 2-8 mg di buprenorfina è basata su una nuova valutazione dello stato clinico e psicologico del paziente e non deve essere superata la dose massima giornaliera di 24 mg di buprenorfina.

Somministrazione a giorni alterni

Una volta raggiunta una stabilizzazione soddisfacente è possibile diminuire la frequenza della somministrazione adottando un regime a giorni alterni corrispondente al doppio della dose giornaliera titolata su base individuale. Ad esempio, a un paziente stabilizzato alla somministrazione di una dose giornaliera di 8 mg di buprenorfina possono essere somministrati 16 mg di buprenorfina a giorni alterni, senza alcuna somministrazione nei giorni interposti. In alcuni pazienti, dopo il raggiungimento di una

stabilizzazione soddisfacente, è possibile diminuire la frequenza della somministrazione a 3 volte alla settimana (ad esempio lunedì, mercoledì e venerdì). La dose del lunedì e del mercoledì deve corrispondere al doppio della dose giornaliera titolata su base individuale, e quella del venerdì al triplo della dose giornaliera titolata su base individuale, senza alcuna somministrazione nei giorni interposti. Tuttavia, la dose somministrata in un determinato giorno non deve superare i 24 mg. Per i pazienti che richiedono una dose giornaliera titolata > 8 mg di buprenorfina/die questo regime potrebbe non essere adeguato.

Sospensione sotto controllo medico

Una volta raggiunta una stabilizzazione soddisfacente e previo consenso del paziente, è possibile ridurre gradualmente la dose a una dose di mantenimento inferiore; in casi particolarmente favorevoli è possibile interrompere il trattamento. La disponibilità della compressa sublinguale in dosi da 2 mg/0,5 mg e 8 mg/2 mg consente una titolazione della dose verso il basso. Per i pazienti che richiedono una dose inferiore di buprenorfina, è possibile utilizzare buprenorfina da 0,4 mg. È opportuno monitorare i pazienti dopo la sospensione sotto controllo medico, a causa della possibilità di ricadute.

Passaggio tra buprenorfina a buprenorfina/naloxone

Se usati per via sublinguale, buprenorfina/naloxone e buprenorfina hanno presentato effetti clinici simili e sono intercambiabili; tuttavia, prima di effettuare il passaggio tra buprenorfina/naloxone e buprenorfina, il medico prescrittore e il paziente devono concordare la modifica e il paziente deve essere monitorato nel caso in cui si renda necessario un riaggiustamento della dose.

Popolazioni speciali

Anziani

La sicurezza e l'efficacia di buprenorfina/naloxone nei pazienti anziani di età superiore ai 65 anni non sono state stabilite. Non è possibile fare raccomandazioni sulla posologia.

Compromissione epatica

Entrambi i principi attivi di Buprenorfina e Naloxone G.L. Pharma, buprenorfina e naloxone, sono ampiamente metabolizzati nel fegato e i loro livelli plasmatici sono risultati più elevati nei pazienti con compromissione epatica moderata e severa. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di astinenza da oppioidi precipitata, tossicità o sovradosaggio causato da livelli aumentati di naloxone e/o di buprenorfina.

Dal momento che la farmacocinetica di buprenorfina/naloxone può essere alterata nei pazienti con compromissione epatica, si raccomandano dosi iniziali inferiori e un'accurata titolazione della dose nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. L'uso di buprenorfina/naloxone è controindicato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario modificare la dose di buprenorfina/naloxone in pazienti con compromissione renale. Si raccomanda cautela nella somministrazione del medicinale a pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di buprenorfina/naloxone in bambini e adolescenti di età inferiore ai 15 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

I medici devono informare i pazienti che la via sublinguale è 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. I pazienti non devono ingerire o consumare cibi o bevande fino alla completa dissoluzione della compressa.

La dose è composta da più compresse di Buprenorfina e Naloxone G.L. Pharma di diverso dosaggio, che possono essere assunte tutte contemporaneamente o in due porzioni separate; la seconda porzione deve essere assunta immediatamente dopo la dissoluzione della prima.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

Severa insufficienza respiratoria

Severa compromissione epatica

Alcolismo acuto o *delirium tremens*

Somministrazione concomitante di antagonisti degli oppioidi (naltrexone, nalmefene) per il trattamento della dipendenza da alcol o da oppioidi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Uso improprio, abuso e diversione

Così 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 locali e sistemiche, 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/naloxone può provocare l'uso improprio da parte del paziente, portando a sovradosaggio o all'abbandono del trattamento. Un paziente che riceve una dose insufficiente di buprenorfina/naloxone può continuare a rispondere ai sintomi di astinenza non controllati ricorrendo ad automedicazione con oppioidi, alcol o altri sedativi ipnotici come le benzodiazepine.

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

L'associazione di buprenorfina e naloxone in Buprenorfina e Naloxone G.L. Pharma mira a scoraggiare l'uso improprio e l'abuso di buprenorfina. Si ritiene che l'uso improprio endovenoso o intranasale di Buprenorfina e Naloxone G.L. Pharma sia meno probabile rispetto alla sola buprenorfina, dal momento che il naloxone contenuto in Buprenorfina e Naloxone G.L. Pharma può causare la precipitazione dell'astinenza in individui dipendenti da eroina, metadone o altri agonisti degli oppioidi.

Rischio derivante dall'uso concomitante di medicinali sedativi quali benzodiazepine o farmaci correlati:

L'uso concomitante di Buprenorfina e Naloxone G.L. Pharma e medicinali sedativi, quali benzodiazepine o farmaci correlati, può provocare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di tali rischi, la prescrizione concomitante di questi medicinali sedativi deve essere riservata a pazienti per i quali non sono possibili opzioni di trattamento alternative. Qualora si decida di prescrivere Buprenorfina e Naloxone G.L. Pharma in concomitanza con medicinali sedativi, si deve utilizzare la dose efficace più bassa dei sedativi, e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile. I pazienti devono essere osservati attentamente per rilevare segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, si raccomanda fortemente di informare i pazienti e chi si prende cura di loro di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Esiste anche il rischio di depressione respiratoria, quando buprenorfina non è stata utilizzata secondo quanto riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto. Sono stati segnalati casi di decesso anche in associazione alla somministrazione concomitante di buprenorfina e altri depressori come alcol o altri oppioidi. La somministrazione di buprenorfina ad alcuni individui non dipendenti da oppioidi, che non tollerano gli effetti degli oppioidi, può causare depressione respiratoria potenzialmente fatale.

Questo medicinale deve essere utilizzato con cautela in pazienti affetti da asma o insufficienza respiratoria (ad es. malattia polmonare ostruttiva cronica, cor polmonare, riserva respiratoria ridotta,

ipossia, ipercapnia, depressione respiratoria preesistente o cifoscoliosi (deviazione della colonna vertebrale che può portare ad una potenziale dispnea).

Buprenorfina/naloxone può causare depressione respiratoria severa, potenzialmente fatale, in bambini e in persone non dipendenti in caso di ingestione accidentale o intenzionale. Si devono avvisare i pazienti di conservare la bustina in sicurezza, di non aprirla mai in anticipo, di tenerla fuori dalla portata dei bambini e di altri familiari e di non assumere questo medicinale in presenza di bambini. In caso di ingestione accidentale o sospetta chiamare immediatamente il pronto soccorso.

Disturbi respiratori legati al sonno

Gli oppioidi possono causare disturbi respiratori legati al sonno, incluse l'apnea centrale del sonno (CSA) e l'ipossiemia correlata al sonno. L'uso di oppioidi aumenta il rischio di CSA in modo dose-dipendente. Nei pazienti che presentano CSA, prendere in considerazione la riduzione del dosaggio totale di oppioidi.

Depressione del sistema nervoso centrale

Buprenorfina/naloxone può causare sonnolenza, in particolare in caso di assunzione concomitante di alcol o altri depressori del sistema nervoso centrale (SNC) (come tranquillanti, sedativi o ipnotici) (vedere paragrafo 4.5).

Sindrome da serotonina

La somministrazione concomitante di Buprenorfina e Naloxone G.L. Pharma e di altri agenti serotonergici, come gli inibitori delle monoaminossidasi (MAO), gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), gli inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI) o gli antidepressivi triciclici può provocare la sindrome serotonergica, un'affezione potenzialmente rischiosa per la vita (vedere paragrafo 4.5).

Nel caso in cui sia clinicamente giustificato un trattamento concomitante con altri agenti serotonergici, si consiglia un'attenta osservazione del paziente, in particolare all'inizio del trattamento e agli incrementi di dose.

I sintomi della sindrome serotonergica possono comprendere alterazioni dello stato mentale, instabilità autonoma, anomalie neuromuscolari e/o sintomi gastrointestinali.

Se si sospetta la sindrome serotonergica, è necessario considerare una riduzione della dose o una sospensione della terapia, a seconda della severità dei sintomi.

Dipendenza

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

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 danno epatico acuto in soggetti dipendenti da oppioidi, sia nelle sperimentazioni cliniche sia nelle segnalazioni post-marketing delle reazioni avverse. Lo spettro delle anomalie varia dall'aumento transitorio asintomatico delle transaminasi epatiche a casi di insufficienza epatica, necrosi epatica, sindrome epatorenale, encefalopatia epatica e decesso. In molti casi la presenza di preesistente danno mitocondriale (malattia genetica, anomalie degli enzimi epatici, infezione da virus dell'epatite B o dell'epatite C, abuso di alcol, anoressia, uso concomitante di altri medicinali potenzialmente epatotossici) e l'uso continuo di sostanze d'abuso per via iniettiva possono avere un ruolo causale o aggiuntivo. Questi fattori sottostanti devono essere considerati prima di prescrivere buprenorfina/naloxone e durante il trattamento. Laddove si sospetti un evento epatico, è necessario condurre un'ulteriore valutazione biologica ed eziologica. In base ai risultati, il medicinale può essere sospeso 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.

Precipitazione della sindrome di astinenza da oppioidi

Nell'iniziare il trattamento con buprenorfina/naloxone, il medico deve essere consapevole del profilo di agonista parziale di buprenorfina e come questa possa precipitare i sintomi di astinenza nei 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 altro oppioide a breve durata d'azione, oppure nel caso in cui la somministrazione avvenga a meno di 24 ore dall'assunzione dell'ultima dose di metadone. Poiché sono stati segnalati sintomi di astinenza, è necessario monitorare i pazienti durante il periodo di passaggio da buprenorfina o metadone a buprenorfina/naloxone. Al fine di evitare la precipitazione dei sintomi di astinenza, l'induzione con buprenorfina/naloxone deve essere intrapresa in presenza di sintomi oggettivi di astinenza (vedere paragrafo 4.2).

I sintomi di astinenza possono essere associati anche a dosaggio subottimale.

Compromissione epatica

Gli effetti della compromissione epatica sulla farmacocinetica di buprenorfina e naloxone sono stati valutati in uno studio post-marketing. Poiché sia la buprenorfina sia il naloxone sono ampiamente metabolizzati nel fegato, entrambi i loro livelli plasmatici sono risultati più elevati nei pazienti con compromissione epatica moderata e severa, dopo la somministrazione di una singola dose. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di astinenza da oppioidi precipitata, tossicità o sovradosaggio causato da livelli aumentati di naloxone e/o di buprenorfina.

Prima di iniziare la terapia si raccomanda l'esecuzione di prove di funzionalità epatica basale e la documentazione dello stato dell'epatite virale. I pazienti positivi per epatite virale, sottoposti a trattamento concomitante con altri medicinali (vedere paragrafo 4.5) e/o affetti da disfunzione epatica presentano un maggiore rischio di danno epatico. Si raccomanda un monitoraggio regolare della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.4).

Buprenorfina e Naloxone G.L. Pharma compresse sublinguali deve essere utilizzato con cautela in pazienti con compromissione epatica moderata (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). In pazienti con insufficienza epatica severa l'uso di buprenorfina/naloxone è controindicato.

Compromissione renale

L'eliminazione per via renale può essere prolungata, dal momento che il 30 % della dose somministrata viene eliminato per via renale. I metaboliti della buprenorfina si accumulano nei pazienti con insufficienza renale. Si raccomanda cautela nella somministrazione a pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Uso negli adolescenti (età 15 ≤ 18)

A causa della mancanza di dati relativi agli adolescenti (età 15 ≤ 18), i pazienti in questa fascia d'età devono essere monitorati più attentamente durante il trattamento.

Inibitori del CYP3A4

I medicinali che inibiscono l'enzima CYP3A4 possono produrre un aumento delle concentrazioni di buprenorfina. Può essere necessaria una riduzione della dose di buprenorfina/naloxone. Nei pazienti già trattati con inibitori del CYP3A4, la loro dose di buprenorfina/naloxone deve essere accuratamente titolata, dal momento che un dosaggio ridotto può essere sufficiente per questi pazienti (vedere paragrafo 4.5).

Avvertenze generali relative alla somministrazione di oppioidi

Gli oppioidi possono indurre ipotensione ortostatica nei pazienti ambulatoriali.

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, in altre condizioni in cui la pressione del liquido cerebrospinale può essere aumentata o in pazienti con 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 o nascondere 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 (ad es. malattia di Addison).

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

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

In base all'esperienza con la morfina, l'uso concomitante di inibitori delle monoamino ossidasi (IMAO) può esacerbare gli effetti degli oppioidi (vedere paragrafo 4.5).

Buprenorfina e Naloxone G.L. Pharma contiene lattosio

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

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Per chi svolge attività sportiva: l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test antidoping

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Buprenorfina e Naloxone G.L. Pharma non deve essere assunto con:

- bevande alcoliche o medicinali contenenti alcol, poiché l'alcol aumenta l'effetto sedativo di buprenorfina (vedere paragrafo 4.7).

Buprenorfina e Naloxone G.L. Pharma deve essere usato con cautela se somministrato insieme a:

- Sedativi quali benzodiazepine o farmaci correlati:
L'uso concomitante di oppioidi con medicinali sedativi, quali benzodiazepine o farmaci correlati, aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa di un effetto depressivo additivo sul SNC. La dose e la durata dell'uso concomitante dei medicinali sedativi devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4). I pazienti devono essere avvisati dell'estremo pericolo legato all'autosomministrazione di benzodiazepine non prescritte durante l'assunzione di questo prodotto e sarà inoltre opportuno rammentare che l'uso di benzodiazepine in concomitanza con questo prodotto dovrà avvenire unicamente in base alle indicazioni del proprio medico (vedere paragrafo 4.4).
- L'uso concomitante di Buprenorfina e Naloxone G.L. Pharma con gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin) può provocare depressione respiratoria, ipotensione, sedazione profonda, coma o morte (vedere paragrafo 4.4).
- Altri depressori del sistema nervoso centrale, altri derivati oppioidi (ad es. metadone, analgesici e antitussivi), alcuni antidepressivi, sedativi antagonisti dei recettori H1, barbiturici, ansiolitici diversi dalle benzodiazepine, neurolettici, clonidina e sostanze correlate: queste combinazioni aumentano la depressione del sistema nervoso centrale. Il ridotto livello di vigilanza può rendere pericoloso la guida di veicoli e l'uso di macchinari.
- Inoltre, può essere difficile raggiungere un'adeguata analgesia quando viene somministrato un agonista completo degli oppioidi in pazienti trattati con buprenorfina/naloxone. Pertanto, con un agonista completo degli oppioidi esiste il possibile rischio di sovradosaggio, soprattutto quando si tenta di contrastare gli effetti dell'agonista parziale buprenorfina o quando i livelli plasmatici di buprenorfina stanno diminuendo.
- Naltrexone e nalmeffene sono antagonisti degli oppioidi in grado di bloccare gli effetti farmacologici della buprenorfina. La somministrazione concomitante durante il trattamento con buprenorfina/naloxone è controindicata, a causa dell'interazione potenzialmente pericolosa che può scatenare l'improvvisa comparsa di sintomi intensi e prolungati di astinenza da oppioidi (vedere paragrafo 4.3).

- Inibitori del CYP3A4: uno studio di interazione di buprenorfina con ketoconazolo (un potente inibitore del CYP3A4) ha evidenziato un aumento della C_{max} e dell'AUC (area sotto la curva) di buprenorfina (rispettivamente 50% e 70%) e, in misura inferiore, di norbuprenorfina. I pazienti trattati con Buprenorfina e Naloxone G.L. Pharma devono essere attentamente monitorati e potrebbero necessitare di una riduzione del dosaggio in caso di associazione con potenti inibitori del CYP3A4 (ad es. inibitori delle proteasi quali ritonavir, nelfinavir o indinavir o antifungini azolici come ketoconazolo o itraconazolo, antibiotici macrolidi).
- Induttori del CYP3A4: l'uso concomitante di induttori del CYP3A4 e buprenorfina può ridurre le concentrazioni plasmatiche di buprenorfina, determinando potenzialmente un trattamento subottimale della dipendenza da oppioidi con buprenorfina. Si raccomanda di monitorare con attenzione i pazienti in trattamento con buprenorfina/naloxone in caso di somministrazione concomitante di tali induttori (ad es. fenobarbital, carbamazepina, fenitoina, rifampicina). Può essere necessario aggiustare il dosaggio di buprenorfina o dell'induttore del CYP3A4 di conseguenza.
- In base all'esperienza con la morfina, l'uso concomitante di inibitori delle monoaminossidasi (MAO) può esacerbare gli effetti degli oppioidi.
- Medicinali serotoninergici, come gli inibitori delle monoaminossidasi (anti-MAO), gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), gli inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI) o gli antidepressivi triciclici in quanto aumenta il rischio di sindrome serotoninergica, un'affezione potenzialmente rischiosa per la vita (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Buprenorfina e Naloxone G.L. Pharma in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio per gli esseri umani non è noto.

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

A causa della lunga emivita della buprenorfina, si deve considerare un monitoraggio neonatale per diversi giorni al termine della gravidanza, per prevenire il rischio di depressione respiratoria o sindrome di astinenza nei neonati.

Inoltre, il medico deve valutare l'uso di buprenorfina/naloxone durante la gravidanza. Buprenorfina/naloxone deve essere usato durante la gravidanza solo se i possibili benefici superano i potenziali rischi per il feto.

Allattamento

Non è noto se il naloxone sia escreto nel latte materno umano. La buprenorfina e i suoi metaboliti sono escreti nel latte materno umano. Nei ratti è stato riscontrato che la buprenorfina inibisce l'allattamento. Pertanto, l'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento con Buprenorfina e Naloxone G.L. Pharma.

Fertilità

Gli studi sugli animali hanno mostrato una riduzione della fertilità femminile ad alte dosi (esposizione sistemica > 2,4 volte l'esposizione umana alla dose massima raccomandata di 24 mg di buprenorfina, in base all'AUC). Vedere paragrafo 5.3.

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

Buprenorfina/naloxone altera in modo lieve o moderato la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari quando somministrato a pazienti dipendenti da oppioidi. Questo medicinale può causare

sonnolenza, capogiro, o pensiero confuso, soprattutto durante l'induzione del trattamento e l'adattamento del dosaggio. Se assunto insieme ad alcol o depressori del sistema nervoso centrale, è probabile che l'effetto sia più marcato (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

I pazienti devono essere avvisati di prestare attenzione durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari pericolosi, nel caso in cui buprenorfina/naloxone pregiudichi la capacità di intraprendere tali attività.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse correlate al trattamento riportate più frequentemente durante gli studi clinici registrativi sono state stipsi e sintomi comunemente associati all'astinenza da sostanze (ad es. insonnia, cefalea, nausea, iperidrosi e dolore). Alcune segnalazioni di crisi convulsive, vomito, diarrea e livelli elevati nelle prove di funzionalità epatica, sono state considerate gravi.

Elenco tabulato delle reazioni avverse

La Tabella 1 riassume le reazioni avverse segnalate nelle sperimentazioni cliniche cardine, nelle quali 342 pazienti su 472 (72,5%) hanno riferito reazioni avverse, e le reazioni avverse segnalate durante la vigilanza post-marketing.

La frequenza dei possibili effetti indesiderati elencati di seguito viene definita usando la seguente convenzione:

Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Reazioni avverse correlate al trattamento segnalate nelle sperimentazioni cliniche e durante la vigilanza post-marketing su buprenorfina/naloxone

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
<i>Infezioni ed infestazioni</i>		Influenza Infezione Faringite Rinite	Infezione delle vie urinarie Infezione della vagina	
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>			Anemia Leucocitosi Leucopenia Linfoadenopatia Trombocitopenia	
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>			Ipersensibilità	Shock anafilattico
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>			Appetito ridotto Iperglicemia Iperlipidemia Ipoglicemia	
<i>Disturbi psichiatrici</i>	Insonnia	Ansia Depressione Riduzione della libido Nervosismo Pensiero anormale	Sogni anormali Agitazione Apatia Depersonalizzazione Dipendenza da sostanze d'abuso Umore euforico Ostilità	Allucinazioni
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Cefalea	Emicrania Capogiro Ipertonia	Amnesia Ipercinesia	Encefalopatia epatica Sincope

		Parestesia Sonnolenza	Crisi convulsiva Disturbo dell'eloquio Tremore	
<i>Patologie dell'occhio</i>		Ambliopia Affezione lacrimale	Congiuntivite Miosi	
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>				Vertigini
<i>Patologie cardiache</i>			Angina pectoris Bradycardia Infarto del miocardio Palpitazioni Tachicardia	
<i>Patologie vascolari</i>		Ipertensione Vasodilatazione	Ipotensione	Ipotensione ortostatica
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>		Tosse	Asma Dispnea Sbadiglio	Broncospasmo Depressione respiratoria
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Stipsi Nausea	Dolore addominale Diarrea Dispepsia Flatulenza Vomito	Ulcerazione della bocca Alterazione del colore della lingua	Carie dentaria
<i>Patologie epatobiliari</i>				Epatite Epatite acuta Ittero Necrosi epatica Sindrome epatorenale
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Iperidrosi	Prurito Eruzione cutanea Orticaria	Acne Alopecia Dermatite esfoliativa Cute secca Massa cutanea	Angioedema
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>		Dolore dorsale Artralgia Spasmi muscolari Mialgia	Artrite	
<i>Patologie renali e urinarie</i>		Alterazione dell'urina	Albuminuria Disuria Ematuria Nefrolitiasi Ritenzione di urina	
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>		Disfunzione erettile	Amenorrea Disturbo dell'eiaculazione Menorragia Metrorragia	
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di</i>	Sindrome di astinenza da sostanza d'abuso	Astenia Dolore toracico Brividi	Ipotermia	Sindrome da astinenza da sostanza d'abuso

<i>somministrazione</i>		Piressia Malessere Dolore Edema periferico		neonatale (vedere paragrafo 4.6)
<i>Esami diagnostici</i>		Prova di funzionalità epatica anormale Peso diminuito	Creatinina ematica aumentata	Transaminasi aumentate
<i>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</i>		Lesione	Colpo di calore	

Descrizione di reazioni avverse selezionate

In caso di uso improprio per via endovenosa, alcune reazioni avverse sono attribuite all'uso improprio piuttosto che al medicinale e comprendono reazioni locali, talvolta settiche (ascesso, cellulite), e sono state segnalate epatite acuta potenzialmente grave e altre infezioni, come polmonite ed endocardite (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti che presentano una spiccata dipendenza da sostanze d'abuso, l'iniziale somministrazione di buprenorfina può produrre una sindrome di astinenza da sostanze simile a quella associata al naloxone (vedere paragrafi 4.2 e 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

La depressione respiratoria conseguente a una depressione del sistema nervoso centrale è il principale sintomo che richiede un intervento in caso di sovradosaggio, in quanto può evolvere fino all'arresto respiratorio e al decesso. I segni di sovradosaggio possono includere anche sonnolenza, ambliopia, miosi, ipotensione, nausea, vomito e/o disturbi dell'eloquio.

Trattamento

Devono essere adottate misure generali di supporto, incluso un accurato monitoraggio delle condizioni respiratorie e cardiache del paziente. È necessario istituire un trattamento sintomatico della depressione respiratoria e adottare le misure di terapia intensiva standard. Devono essere garantite la pervietà delle vie aeree e la ventilazione assistita o controllata. Il paziente deve essere trasferito in un ambiente dotato di una struttura di rianimazione completa.

Se il paziente vomita, occorre prestare attenzione per impedire l'aspirazione del vomito.

Si raccomanda l'uso di un antagonista degli oppioidi (ad es. naloxone), nonostante il modesto effetto che potrebbe avere nel contrastare i sintomi respiratori di buprenorfina rispetto a quello esercitato nei confronti di agonisti completi degli oppioidi.

Se si usa naloxone, la lunga durata d'azione di buprenorfina deve essere presa in considerazione nel determinare la durata del trattamento e della sorveglianza medica necessaria per contrastare gli effetti di un sovradosaggio. Il naloxone può essere eliminato più rapidamente della buprenorfina, consentendo la ricomparsa dei sintomi da sovradosaggio di buprenorfina precedentemente controllati, pertanto può essere necessaria un'infusione continua. Se non è possibile eseguire l'infusione, possono essere necessarie somministrazioni ripetute di naloxone. Le dosi iniziali di naloxone possono variare fino a 2 mg ed essere ripetute ogni 2-3 minuti fino al raggiungimento di una risposta soddisfacente, ma non devono superare una dose iniziale di 10 mg.

La velocità delle infusioni endovenose continue deve essere titolata in base alla risposta del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci del sistema nervoso centrale, farmaci utilizzati nei disturbi da dipendenza, codice ATC: N07BC51.

Meccanismo d'azione

La buprenorfina è un agonista parziale/antagonista degli oppioidi che si lega ai recettori oppioidi μ e κ (kappa) del cervello. La sua attività nel trattamento di mantenimento con oppioidi è attribuita alle sue proprietà di lenta dissociazione dai recettori μ -oppioidi che potrebbero, a lungo termine, ridurre il ricorso all'uso di sostanze nei pazienti dipendenti. Effetti tetto degli agonisti degli oppioidi sono stati osservati nel corso di studi clinici di farmacologia in soggetti con dipendenza da oppioidi.

Il naloxone è un antagonista dei recettori μ -oppioidi. Se somministrato per via orale o sublinguale nelle dosi consuete a pazienti in astinenza da oppioidi, naloxone manifesta un effetto farmacologico scarso o nullo, a causa del suo quasi totale metabolismo di primo passaggio. Tuttavia, se somministrato per via endovenosa a persone dipendenti da oppioidi, la presenza di naloxone in Buprenorfina e Naloxone G.L. Pharma produce marcati effetti oppioidi antagonisti e astinenza da oppioidi, scoraggiandone così l'abuso per via endovenosa.

Efficacia e sicurezza clinica

I dati di efficacia e di sicurezza per buprenorfina/naloxone derivano principalmente da una sperimentazione clinica della durata di un anno, che comprendeva un confronto randomizzato, in doppio cieco, di 4 settimane, tra buprenorfina/naloxone, buprenorfina e placebo seguito da uno studio di sicurezza di 48 settimane di buprenorfina/naloxone. In questa sperimentazione, 326 soggetti con dipendenza da eroina sono stati randomizzati a buprenorfina/naloxone 16 mg al giorno, buprenorfina 16 mg al giorno o placebo. Per i soggetti randomizzati a uno dei trattamenti attivi, la somministrazione iniziava con 8 mg di buprenorfina il Giorno 1, seguiti da 16 mg (due dosi da 8 mg) di buprenorfina il Giorno 2. Il Giorno 3, i soggetti randomizzati alla somministrazione di buprenorfina/naloxone sono passati alla compressa contenente l'associazione. I soggetti sono stati sottoposti a osservazione quotidiana in clinica (dal lunedì al venerdì) per le valutazioni relative a dosaggio ed efficacia. Venivano fornite dosi da portare a casa per i fine settimana. L'obiettivo primario dello studio consisteva nel valutare individualmente l'efficacia di buprenorfina e di buprenorfina/naloxone rispetto al placebo. La percentuale di campioni di urina trisettimanali risultati negativi per gli oppioidi non oggetto dello studio era statisticamente superiore sia per buprenorfina/naloxone rispetto al placebo ($p < 0,0001$) sia per buprenorfina rispetto al placebo ($p < 0,0001$).

In uno studio in doppio cieco, a gruppi paralleli, con doppio placebo, che confrontava una soluzione etanolica di buprenorfina rispetto a un controllo attivo con un agonista completo, 162 soggetti sono stati randomizzati alla somministrazione della soluzione etanolica sublinguale di buprenorfina pari a 8 mg/die (una dose approssimativamente paragonabile a una dose da 12 mg/die di buprenorfina/naloxone), oppure a due dosi relativamente basse di controllo attivo, una delle quali sufficientemente bassa da servire come alternativa al placebo, in una fase di induzione della durata da 3 a 10 giorni, una fase di mantenimento di 16 settimane e una fase di disintossicazione di 7 settimane. Entro il Giorno 3, la buprenorfina è stata titolata alla dose di mantenimento; mentre le dosi di controllo attivo sono state titolate in modo più graduale. In base alla ritenzione in trattamento e alla percentuale di campioni di urina trisettimanali negativi per gli oppioidi non oggetto dello studio, la buprenorfina si è rivelata più efficace rispetto al basso dosaggio del controllo nel mantenere in trattamento i soggetti dipendenti da eroina e nel ridurre il consumo di oppioidi da parte di tali soggetti durante il trattamento. L'efficacia di buprenorfina 8 mg al giorno era simile a quella della dose moderata di controllo attivo, ma l'equivalenza non è stata dimostrata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Buprenorfina

Assorbimento

La buprenorfina, quando assunta per via orale, va incontro a metabolismo di primo passaggio con N-dealchilazione e glucuroconiugazione nell'intestino tenue e nel fegato. L'uso di questo medicinale per via orale è quindi inappropriato.

Le concentrazioni plasmatiche di picco si raggiungono 90 minuti dopo la somministrazione sublinguale. I livelli plasmatici di buprenorfina sono risultati aumentati con l'incremento della dose sublinguale di buprenorfina/naloxone. Sia la C_{max} sia l'AUC di buprenorfina sono aumentate con l'incremento della dose (nell'intervallo di 4-16 mg), anche se l'aumento è stato meno che proporzionale alla dose.

Tabella 2. Parametri farmacocinetici medi di buprenorfina

Parametro farmacocinetico	Buprenorfina e Naloxone 4 mg	Buprenorfina e Naloxone 8 mg	Buprenorfina e Naloxone 16 mg
C_{max} ng/ml	1,84 (39)	3,0 (51)	5,95 (38)
AUC ₀₋₄₈ ore ng/ml	12,52 (35)	20,22 (43)	34,89 (33)

Distribuzione

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

La buprenorfina è altamente lipofila, il che determina un rapido passaggio della barriera ematoencefalica. La buprenorfina si lega per circa il 96% alle proteine, principalmente alle alfa e alle beta globuline.

Biotrasformazione

La buprenorfina è metabolizzata principalmente per N-dealchilazione da parte del CYP3A4 nei microsomi epatici. La molecola progenitrice e il metabolita dealchilato principale, la norbuprenorfina, subiscono una successiva glucuronazione. La norbuprenorfina si lega ai recettori oppioidi in vitro; tuttavia, non è noto se la norbuprenorfina contribuisca all'effetto complessivo di buprenorfina/naloxone.

Eliminazione

L'eliminazione della buprenorfina è bi- o tri-esponenziale e ha un'emivita media di eliminazione dal plasma di 32 ore.

La buprenorfina viene eliminata nelle feci (~70%) per escrezione biliare dei metaboliti glucuronati, mentre il resto (~30%) viene escreto nelle urine.

Linearità/non-linearità

La C_{max} e l'AUC della buprenorfina aumentano in modo lineare con l'aumento della dose (nell'intervallo da 4 a 16 mg), anche se l'aumento non è stato direttamente proporzionale alla dose.

Naloxone

Assorbimento

Dopo somministrazione sublinguale di buprenorfina/naloxone, le concentrazioni plasmatiche di naloxone sono basse e diminuiscono rapidamente. Le concentrazioni plasmatiche medie di picco di naloxone erano troppo basse per valutare la proporzionalità della dose. Non è stato riscontrato un effetto del naloxone sulla farmacocinetica della buprenorfina.

Distribuzione

Il naloxone si lega per circa il 45% alle proteine, principalmente all'albumina.

Biotrasformazione

Il naloxone è metabolizzato nel fegato, principalmente per coniugazione con acido glucuronico e viene escreto nelle urine. Il naloxone subisce glucuronazione diretta a naloxone 3-glucuronide, oltre a N-dealchilazione e riduzione del gruppo 6-oxo.

Eliminazione

Il naloxone viene escreto nelle urine, con un'emivita media di eliminazione dal plasma compresa tra 0,9 e 9 ore.

Popolazioni speciali

Anziani

Non sono disponibili dati farmacocinetici in pazienti anziani.

Compromissione renale

L'eliminazione per via renale riveste un ruolo relativamente modesto (~30 %) nella clearance complessiva di buprenorfina/naloxone.

Non è necessaria una modifica della dose in base alla funzionalità renale, si raccomanda tuttavia cautela in caso di somministrazione a soggetti con compromissione renale seria (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica

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

La Tabella 3 riassume i risultati di una sperimentazione clinica in cui l'esposizione è stata determinata dopo somministrazione di una compressa sublinguale da 2,0/0,5 mg di buprenorfina e naloxone in soggetti sani e in soggetti con compromissione epatica.

Parametro PK	Compromissione epatica lieve (Child-Pugh Class A) (n=9)	Compromissione epatica moderata (Child-Pugh Class B) (n=8)	Compromissione epatica severa (Child-Pugh Class C) (n=8)
Buprenorfina			
C _{max}	Aumento di 1,2 volte	Aumento di 1,1 volte	Aumento di 1,7 volte
AUC _{last}	Simile al controllo	Aumento di 1,6 volte	Aumento di 2,8 volte
Naloxone			
C _{max}	Simile al controllo	Aumento di 2,7 volte	Aumento di 11,3 volte
AUC _{last}	Riduzione di 0,2 volte	Aumento di 3,2 volte	Aumento di 14,0 volte

Nel complesso, l'esposizione plasmatica di buprenorfina è aumentata di circa 3 volte nei pazienti con compromissione epatica severa, mentre l'esposizione plasmatica di naloxone è aumentata di 14 volte nei pazienti con compromissione epatica severa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'associazione di buprenorfina e naloxone è stata esaminata in studi di tossicità acuta e a dosi ripetute (fino a 90 giorni nei ratti) condotti negli animali. Non è stato osservato un aumento sinergico della tossicità. Gli effetti indesiderati erano basati sull'attività farmacologica nota delle sostanze agoniste e/o antagoniste degli oppioidi.

L'associazione (4:1) di buprenorfina cloridrato e naloxone cloridrato non si è dimostrata mutagena nel test di mutazione batterica (test di Ames) e non si è rivelata clastogena in un'analisi citogenetica *in vitro* su linfociti umani o nel test del micronucleo del ratto per via endovenosa.

Studi sulla riproduzione con somministrazione orale di buprenorfina:naloxone (rapporto 1:1) hanno evidenziato embrioletalità nei ratti in presenza di tossicità materna a tutte le dosi. La dose più bassa studiata ha rappresentato multipli di esposizione pari a 1 volta per buprenorfina e a 5 volte per naloxone,

alla massima dose terapeutica umana calcolata sulla base di mg/m². Nei conigli non è stata osservata tossicità dello sviluppo a dosi tossiche per la madre. Inoltre, non è stata osservata teratogenicità in ratti e conigli. Non sono stati condotti studi peri-postnatali con buprenorfina/naloxone; tuttavia, la somministrazione orale materna di buprenorfina a dosi elevate durante la gestazione e l'allattamento ha determinato parto difficoltoso (possibile conseguenza dell'effetto sedativo di buprenorfina), elevata mortalità neonatale e lieve ritardo nello sviluppo di alcune funzioni neurologiche (riflesso di raddrizzamento su una superficie e di trasalimento) in ratti neonati.

Nei ratti, la somministrazione nella dieta di buprenorfina a livelli di dose pari o superiori a 500 ppm ha prodotto un calo della fertilità, dimostrato da una riduzione dei tassi di concepimento femminile. Una dose nella dieta di 100 ppm (esposizione stimata pari a circa 2,4 volte per buprenorfina a una dose umana di 24 mg di buprenorfina/naloxone basata sull'AUC, i livelli plasmatici di naloxone erano inferiori al limite di rilevazione nei ratti) non ha prodotto effetti avversi sulla fertilità femminile.

Uno studio di carcinogenicità con buprenorfina/naloxone è stato condotto nei ratti a dosi di 7 mg/kg/die, 30 mg/kg/die e 120 mg/kg/die, con multipli di esposizione stimata da 3 a 75 volte, secondo una dose sublinguale giornaliera umana di 16 mg calcolata sulla base di mg/m². In tutti i gruppi di dosaggio sono stati osservati aumenti statisticamente significativi dell'incidenza di adenomi benigni delle cellule interstiziali testicolari (cellule di Leydig).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato

Mannitolo

Amido di mais

Povidone (K = 29,7)

Acido citrico monoidrato

Citrato di sodio

Magnesio stearato

Acesulfame potassio

Aroma Limone (contiene: preparati aromatizzanti, maltodestrine, Acacia)

Aroma Lime (contiene: preparati aromatizzanti, maltodestrine, Acacia).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in OPA/Al/PVC//Al.

Contiene 7, 28, 49 or 56 compresse sublinguali.

Blister monodose da 7x1, 28x1, 49x1 or 56x1 compresse sublinguali.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach, Austria

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

049915010 - 2 mg/0,5 mg compressa sublinguale, 7 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
049915022 - 2 mg/0,5 mg compressa sublinguale, 28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
049915034 - 2 mg/0,5 mg compressa sublinguale, 49 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
049915046 - 2 mg/0,5 mg compressa sublinguale, 56 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
049915059 - 2 mg/0,5 mg compressa sublinguale, 7 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL divisibile per dose unitaria
049915061 - 2 mg/0,5 mg compressa sublinguale, 28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL divisibile per dose unitaria
049915073 - 2 mg/0,5 mg compressa sublinguale, 49 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL divisibile per dose unitaria
049915085 - 2 mg/0,5 mg compressa sublinguale, 56 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL divisibile per dose unitaria
049915097 - 4 mg/1 mg compressa sublinguale, 7 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
049915109 - 4 mg/1 mg compressa sublinguale, 28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
049915111 - 4 mg/1 mg compressa sublinguale, 49 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
049915123 - 4 mg/1 mg compressa sublinguale, 56 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
049915135 - 4 mg/1 mg compressa sublinguale, 7 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL divisibile per dose unitaria
049915147 - 4 mg/1 mg compressa sublinguale, 28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL divisibile per dose unitaria
049915150 - 4 mg/1 mg compressa sublinguale, 49 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL divisibile per dose unitaria
049915162 - 4 mg/1 mg compressa sublinguale, 56 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL divisibile per dose unitaria
049915174 - 8 mg/2 mg compressa sublinguale, 7 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
049915186 - 8 mg/2 mg compressa sublinguale, 28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
049915198 - 8 mg/2 mg compressa sublinguale, 49 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
049915200 - 8 mg/2 mg compressa sublinguale, 56 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
049915212 - 8 mg/2 mg compressa sublinguale, 7 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL divisibile per dose unitaria
049915224 - 8 mg/2 mg compressa sublinguale, 28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL divisibile per dose unitaria
049915236 - 8 mg/2 mg compressa sublinguale, 49 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL divisibile per dose unitaria
049915248 - 8 mg/2 mg compressa sublinguale, 56 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL divisibile per dose unitaria

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 Ottobre 2022

Data dell'ultimo rinnovo: 25 Luglio 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

12/2024