

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Prekisan 2 mg compresse sublinguali
Prekisan 4 mg compresse sublinguali
Prekisan 8 mg compresse sublinguali

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Prekisan 2 mg compresse sublinguali:

1 compressa contiene 2,16 mg di buprenorfina cloridrato equivalente a 2 mg di buprenorfina.

Eccipienti con effetti noti:

1 compressa contiene 45,453 mg di lattosio (come monoidrato).

Prekisan 4 mg compresse sublinguali:

1 compressa contiene 4,32 mg di buprenorfina cloridrato equivalente a 4 mg di buprenorfina.

Eccipienti con effetti noti:

1 compressa contiene 91,086 mg di lattosio (come monoidrato).

Prekisan 8 mg compresse sublinguali:

1 compressa contiene 8,64 mg di buprenorfina cloridrato equivalente a 8 mg di buprenorfina.

Eccipienti con effetti noti:

1 compressa contiene 182,171 mg di lattosio (come monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa sublinguale

Prekisan 2 mg compresse sublinguali:

Comprese bianche, ovali, piatte con bordi smussati, lunghe 10 mm e larghe 5 mm.

Prekisan 4 mg compresse sublinguali:

Comprese bianche, ovali, piatte con bordi smussati e linea d'incisione su entrambi i lati, lunghe 12 mm e larghe 6 mm.

Prekisan 8 mg compresse sublinguali:

Comprese bianche, ovali, piatte con bordi smussati e linea d'incisione su entrambi i lati, lunghe 14 mm e larghe 7 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sostitutivo sublinguale per la dipendenza da oppioidi in adulti ed adolescenti di età pari o superiore ai 15 anni, nell'ambito di un trattamento medico, sociale e psicologico completo ed adeguatamente monitorato.

La decisione sull'indicazione terapeutica deve essere limitata ai medici di un centro specializzato nel trattamento delle dipendenze.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

In quanto agonista/antagonista parziale degli oppioidi, la buprenorfina è meno potente di un agonista completo del recettore μ come ad esempio il metadone. La buprenorfina deve quindi essere utilizzata in particolare per la prima terapia sostitutiva nei pazienti dipendenti da oppioidi con una durata della dipendenza più breve e delle dipendenze meno consolidate.

Precauzioni speciali prima di iniziare la terapia

Prima di iniziare il trattamento, il medico curante deve essere consapevole del profilo di agonista parziale della molecola sul recettore μ , che può innescare una sindrome di astinenza nei pazienti dipendenti da oppioidi.

Prima di iniziare la terapia, occorre prendere in considerazione il tipo di dipendenza da oppioidi (ossia oppioide a lunga o breve durata d'azione), il tempo trascorso dall'ultimo consumo di oppioidi e il grado di dipendenza da oppioidi. Al fine di evitare la precipitazione dei sintomi di astinenza, l'inizio della terapia con Prekisan deve essere intrapreso solo in presenza di sintomi chiari e oggettivi di astinenza (ad es. può essere utilizzato come guida un punteggio indicante i sintomi di astinenza da lievi a moderati 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 Prekisan deve essere somministrata alla comparsa dei primi segni di astinenza, ma non prima che siano trascorse 6 ore dall'ultima assunzione di oppioide.
- Nei pazienti in terapia con metadone, la dose di metadone deve essere ridotta fino a un massimo di 30 mg/giorno prima di iniziare la terapia con Prekisan. Occorre considerare la lunga emivita del metadone quando si inizia la terapia con Prekisan. La prima dose di Prekisan non deve essere somministrata fino alla comparsa dei primi sintomi d'astinenza, ma non prima che siano trascorse 24 ore dall'ultima dose di metadone (alte dosi di metadone possono richiedere un'attesa più duratura). Prekisan può accelerare l'insorgenza dei sintomi di astinenza in pazienti con dipendenza da metadone. Il rapporto di conversione raccomandato di metadone in buprenorfina è 5-6: 1 ed è particolarmente valido per intervalli di dosaggio inferiori fino a circa 60-80 mg di metadone. Al di sopra di tale intervallo, spesso non è possibile avere una conversione soddisfacente o sono necessarie dosi molto elevate.
- Quando si passa dalla morfina a rilascio prolungato a Prekisan, il rapporto di conversione approssimativo è 25-30: 1 dopo un periodo di attesa di almeno 24 ore.

Posologia

La dose di buprenorfina viene aggiustata in base alle esigenze del paziente tenendo conto dei suoi sintomi di astinenza e deve essere adattata alla situazione individuale di ciascun paziente e alle sue sensazioni soggettive.

Terapia di induzione:

La dose iniziale è da 2 mg a 4 mg di buprenorfina al giorno in dose singola. A seconda delle esigenze individuali del paziente, questa dose può essere ripetuta (se necessario più volte) in modo da raggiungere una dose totale da 4 a 8 mg (se necessario fino ad un massimo di 24 mg) il primo giorno. La dose giornaliera somministrata il secondo giorno è solitamente ben al di sotto della dose del primo giorno (di solito non più di 12 mg). Dal terzo giorno in poi, la dose viene aumentata o ridotta fino alla dose di mantenimento prevista. Lo scopo del trattamento è stabilizzare il paziente al giorno 2 o 3 con una dose che riduca al minimo i sintomi di astinenza e assicuri che il paziente mantenga la terapia. Questo è generalmente il caso di una singola dose giornaliera compresa tra 12 e 16 mg.

Aggiustamento della dose e terapia di mantenimento:

La dose di buprenorfina deve essere determinata individualmente per ciascun paziente. La dose di mantenimento varia a seconda del paziente e deve essere aumentata gradualmente fino a raggiungere la dose minima efficace. Questa è di solito compresa tra 12 e 16 mg/giorno. Si raccomanda di non

superare una dose massima giornaliera di 24 mg, ma la dose individuale sarà determinata dal medico e dipenderà dallo stato clinico e dalla condizione del paziente.

Somministrazione a giorni alterni

A causa delle proprietà farmacocinetiche della buprenorfina, l'efficacia clinica di Prekisan può durare dalle 48 alle 72 ore, a seconda della dose. Una volta raggiunta una dose di mantenimento stabile, al paziente può essere somministrata alternativamente una dose giornaliera doppia (ad un intervallo di 2 giorni) o tripla (ad un intervallo di 3 giorni) di buprenorfina dietro supervisione medica. La definizione della dose deve essere eseguita sotto controllo medico. Durante la definizione della dose doppia o tripla, il paziente deve essere monitorato per 3-4 ore per i possibili sintomi di un sovradosaggio. Prima di aumentare la dose di buprenorfina, deve essere escluso l'uso di altre sostanze ad azione depressiva a livello centrale (ad es. le benzodiazepine).

Le dosi ottimali devono essere utilizzate su base individuale. In casi specifici possono essere sufficienti dosaggi inferiori.

Negli studi clinici, l'efficacia e la sicurezza di buprenorfina sono state dimostrate per una soluzione sublinguale di buprenorfina, in un regime a dosi alterne da 8 a 34 mg/70 kg di peso corporeo con una somministrazione a giorni alterni, o, in un regime a dosi alterne da 12 a 44 mg/70 kg di peso corporeo somministrate con un intervallo di 3 giorni

Segni di un eccessivo effetto della buprenorfina

Una riduzione della dose di buprenorfina è raccomandata nei casi in cui i pazienti mostrino segni e sintomi di un eccessivo effetto della buprenorfina caratterizzati da disturbi come "sensazione di stranezza", difficoltà di concentrazione, sonnolenza ed eventualmente capogiro quando ci si alza in piedi.

Astinenza da buprenorfina

Se la dose di buprenorfina prescritta è troppo bassa, possono manifestarsi sintomi di astinenza nell'intervallo delle 24 ore successive alla somministrazione (congestione nasale, sintomi addominali, diarrea, mialgia, ansia). I medici devono essere consapevoli della potenziale necessità di modificare la dose di Prekisan compresse sublinguali quando i pazienti riferiscono sintomi di astinenza.

Durata d'uso

La durata del trattamento dipende dall'obiettivo terapeutico concordato.

Riduzione della dose e termine del trattamento:

Dopo il raggiungimento di un soddisfacente periodo di stabilizzazione, la dose può essere ridotta gradualmente con il consenso del paziente e in alcuni casi favorevoli fino al raggiungimento della completa cessazione del trattamento. Tuttavia, la sospensione del trattamento deve sempre avvenire dietro consenso del paziente e non deve essere imposta al paziente per evitare delle ricadute.

La disponibilità di altri medicinali a base di buprenorfina per il trattamento sostitutivo della dipendenza da oppioidi in altre forme farmaceutiche a basso contenuto di sostanza attiva, consente una graduale titolazione al ribasso della dose. In alternativa, la dose può essere assunta a giorni alterni per ottenere un'ulteriore riduzione della dose a dosi inferiori. I pazienti devono essere monitorati dopo il termine del trattamento con buprenorfina a causa del potenziale rischio di ricadute.

La rapida riduzione della dose di buprenorfina può portare a sintomi di astinenza e la tolleranza agli oppioidi diminuisce in tempi molto brevi. Dosi elevate di oppioidi sono tollerate solo se assunte per un periodo più lungo. Il paziente deve pertanto essere informato con adeguata chiarezza della tolleranza agli oppioidi e dei pericoli di ricaduta, compreso il sovradosaggio fatale.

Popolazioni speciali

Anziani (dai 65 anni in poi)

Non ci sono dati sulla sicurezza e l'efficacia della buprenorfina nei pazienti anziani di età superiore ai 65 anni. Potrebbe essere necessario tenere conto del fatto che i pazienti di età superiore e i pazienti con condizioni fisiche precarie possono essere più sensibili agli oppioidi. L'aggiustamento della dose deve

essere effettuato di conseguenza con particolare attenzione ed in base ai sintomi di astinenza o di sovradosaggio che si manifestano, rispettivamente.

Pazienti con funzionalità renale compromessa

Generalmente non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale. Si raccomanda cautela nei pazienti con severa compromissione renale ($CL_{CR} < 30$ ml/min) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Bambini e adolescenti

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

Gli adolescenti di età compresa tra 15 e 18 anni devono essere monitorati attentamente.

Modo di somministrazione

Prekisan è per uso sublinguale.

I medici devono informare i pazienti che la via sublinguale è l'unica via di somministrazione efficace e sicura per questo medicinale.

Le compresse devono essere tenute sotto la lingua fino a completa dissoluzione (di solito avviene entro 5-10 minuti). Se necessario, la mucosa orale deve essere inumidita preventivamente per facilitare la dissoluzione della compressa sublinguale. I pazienti non devono deglutire e mangiare o bere fino a quando la compressa non si è completamente dissolta.

Finalità del trattamento e interruzione

Prima di iniziare il trattamento con Prekisan, è necessario concordare con il paziente una strategia di trattamento che comprenda la durata e le finalità del trattamento. Durante il trattamento, il medico e il paziente devono avere contatti frequenti per valutare la necessità di continuare il trattamento, prendere in considerazione l'interruzione e aggiustare i dosaggi se necessario. Quando un paziente non ha più necessità della terapia con Prekisan, può essere consigliabile ridurre gradualmente la dose per prevenire i sintomi di astinenza (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Severa insufficienza respiratoria
- Severa insufficienza epatica
- Alcolismo acuto o *delirium tremens*
- Somministrazione concomitante di antagonisti degli oppioidi (naltrexone, nalmeffene) per il trattamento della dipendenza da alcol o da oppioidi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Uso improprio e abuso

La buprenorfina può essere oggetto di abuso o uso improprio. I rischi di abuso o uso improprio includono sovradosaggio, diffusione di infezioni virali di origine ematogena o infezioni localizzate e sistemiche, depressione respiratoria e danni epatici. L'uso improprio di buprenorfina da parte di soggetti a cui non è stato prescritto il medicinale comporta anche il rischio di nuovi tossicodipendenti che abusano della buprenorfina come sostanza principale, qualora il medicinale venga o sia stato distribuito per uso illecito direttamente dal paziente o qualora il medicinale non venga adeguatamente salvaguardato dal furto.

Un trattamento subottimale con buprenorfina può provocare l'abuso da parte del paziente, portando al sovradosaggio o all'abbandono del trattamento. Un paziente sottoposto a sottodosaggio con buprenorfina può continuare a rispondere ai sintomi di astinenza non controllati ricorrendo all'automedicazione con oppioidi, alcol o altri sedativi/ipnotici, come le benzodiazepine.

Per ridurre al minimo il rischio di uso improprio e abuso, i medici devono adottare le misure precauzionali appropriate nel prescrivere e dispensare buprenorfina. Pertanto, deve essere evitata la prescrizione di più dosi contemporaneamente in una fase precoce del trattamento e le visite di follow-up per il monitoraggio clinico devono essere programmate in base alle esigenze del paziente.

Precauzioni per l'uso

In presenza delle seguenti patologie durante l'uso di Prekisan compresse sublinguali, si deve prestare attenzione e se necessario ridurre la dose del medicinale:

Terapia domiciliare

In caso di prescrizione per terapia domiciliare, il medico deve assicurarsi che i rischi di autolesionismo o di danno a terzi derivanti dal portare con sé il medicinale per il trattamento sostitutivo siano esclusi per quanto possibile e che il paziente utilizzi il medicinale prescrittogli come previsto. In caso di uso improprio e abuso da parte del paziente, la terapia domiciliare deve essere sospesa immediatamente. L'abuso si verifica se il paziente utilizza sostanze come ad esempio le benzodiazepine (vedere paragrafo 4.4) o buprenorfina iniettabile e.v..

Depressione respiratoria

Sono stati segnalati alcuni casi di decesso in seguito a depressione respiratoria quando la buprenorfina è stata usata in associazione con le benzodiazepine (vedere paragrafo 4.5) o quando la buprenorfina non è stata utilizzata in accordo con quanto riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto. Sono stati segnalati decessi anche in associazione alla somministrazione concomitante di buprenorfina e altri farmaci depressori del sistema nervoso centrale (SNC) quali alcool e altri oppioidi.

Questo medicinale deve essere utilizzato con cautela in pazienti affetti da asma bronchiale 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 difficoltà respiratorie)).

Buprenorfina può causare depressione respiratoria severa o potenzialmente fatale in bambini e in persone non dipendenti in caso di ingestione accidentale o intenzionale. Si devono avvisare i pazienti di conservare il blister in sicurezza, di non aprirlo mai in anticipo, di tenerlo 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, deve essere avvisato immediatamente il pronto soccorso.

Depressione del SNC

La buprenorfina può causare sonnolenza, in particolare in caso di assunzione concomitante di alcool o altri depressori del SNC (come tranquillanti, sedativi o ipnotici) (vedere paragrafo 4.5).

Le bevande alcoliche o i medicinali contenenti alcool non devono essere assunti durante il trattamento con Prekisan. L'uso simultaneo di depressori a livello centrale, altri derivati oppioidi (analgesici e antitussivi), alcuni antidepressivi, antagonisti sedativi del recettore H₁, barbiturici, ansiolitici, neurolettici, clonidina e sostanze correlate richiede il controllo medico.

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

L'uso concomitante di Prekisan e medicinali sedativi, come benzodiazepine o farmaci correlati può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di tali rischi, la prescrizione concomitante di questi medicinali sedativi deve essere riservata ai pazienti per i quali non sono possibili opzioni di trattamento alternative. Se viene presa la decisione di prescrivere Prekisan in concomitanza con medicinali sedativi, deve essere usata la dose efficace più bassa, 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).

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, occorre prendere in considerazione la riduzione del dosaggio totale di oppioidi.

Tolleranza e disturbo da uso di oppioidi (abuso e dipendenza)

La buprenorfina è un agonista parziale del recettore oppioide μ (μ). Come dimostrato in studi sugli animali e nell'esperienza clinica, la buprenorfina può produrre dipendenza, ma ad un livello inferiore rispetto ad un agonista completo, come la morfina.

La somministrazione ripetuta di oppioidi, come Prekisan, può provocare tolleranza, dipendenza fisica e psicologica e disturbo da uso di oppioidi (OUD). L'abuso o l'uso improprio intenzionale di Prekisan può provocare overdose e/o morte. Il rischio di sviluppare OUD è maggiore nei pazienti con un'anamnesi personale o familiare (genitori o fratelli) di disturbi da uso di sostanze (compreso il disturbo da uso di alcol), negli attuali consumatori di tabacco o nei pazienti con un'anamnesi di altri disturbi della salute mentale (ad esempio depressione maggiore, ansia e disturbi della personalità).

Prima di iniziare il trattamento con Prekisan e durante il trattamento, è necessario concordare con il paziente le finalità del trattamento e un piano di interruzione (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti dovranno essere monitorati per individuare eventuali segni di comportamento di tipo drug-seeking (ad esempio, richieste di somministrazione troppo precoci). Ciò include il controllo di oppioidi e psicofarmaci assunti in concomitanza (come le benzodiazepine). Per i pazienti che presentano segni e sintomi di OUD, deve essere presa in considerazione una consulenza con uno specialista delle dipendenze.

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

Prima di iniziare il trattamento con buprenorfina, la dipendenza del paziente dagli oppioidi deve essere stata confermata da un risultato positivo dello screening delle urine per gli oppiacei.

Durante la terapia sostitutiva, deve essere effettuato un regolare screening delle urine (raccolta controllata di campioni) per oppiacei (anche determinazione quantitativa), barbiturici, metaqualone e benzodiazepine e, se del caso, anche per cocaina e anfetamine nonché per i loro metaboliti. Il paziente deve anche essere esaminato per i segni dell'ago.

I pazienti possono avere sintomi di dolore anche durante il trattamento sostitutivo. Una volta identificato il correlato somatico, deve essere somministrato l'appropriato trattamento analgesico aggiuntivo in un centro specializzato per il trattamento delle dipendenze.

Epatite ed eventi epatici

Sono stati riportati casi di danno epatico acuto in pazienti 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 segnalazione di 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 o l'uso continuo di sostanze d'abuso per via iniettiva possono avere un ruolo causale o aggiuntivo. Questi fattori devono essere considerati prima di prescrivere buprenorfina e durante il trattamento. Laddove si sospetti un evento epatico, è necessario condurre un'ulteriore valutazione biologica ed eziologica. In base ai risultati, Prekisan può essere sospeso con cautela, al fine di prevenire lo sviluppo di sintomi di astinenza o la ricaduta nella dipendenza da sostanza illecite. Qualora si decida di continuare il trattamento, è necessario monitorare attentamente la funzionalità epatica.

I test di funzionalità epatica devono essere eseguiti a intervalli regolari in tutti i pazienti.

Compromissione epatica:

Gli effetti della compromissione epatica sulla farmacocinetica di buprenorfina sono stati valutati in uno studio osservazionale. Poiché la buprenorfina è ampiamente metabolizzata nel fegato, dei livelli plasmatici più elevati di buprenorfina dopo una singola dose sono stati studiati nei pazienti con compromissione epatica moderata e severa. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di astinenza da oppioidi, tossicità o sovradosaggio causato da livelli aumentati di buprenorfina. Prekisan deve essere utilizzato con cautela in pazienti con compromissione epatica moderata (vedere paragrafo 5.2). In pazienti con compromissione epatica severa, l'uso di buprenorfina è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Prima di iniziare la terapia devono essere determinati la funzionalità epatica e lo 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 compromissione epatica presentano un maggiore rischio di danno epatico. Si raccomanda un monitoraggio regolare della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.4).

Precipitazione della sindrome di astinenza da oppioidi

Nell'iniziare il trattamento con buprenorfina, il medico deve essere consapevole del profilo di agonista parziale di buprenorfina. La buprenorfina può causare l'insorgenza di sintomi di astinenza nei pazienti dipendenti da oppioidi, in modo particolare nel caso in cui la somministrazione al paziente 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 o dalla somministrazione di morfina a rilascio ritardato. Poiché sono stati segnalati sintomi di astinenza, è necessario monitorare attentamente i pazienti durante il periodo di passaggio da metadone a buprenorfina. Al fine di evitare la precipitazione dei sintomi di astinenza, l'inizio del trattamento con buprenorfina deve essere intrapreso in pazienti con segni e sintomi oggettivi di lieve astinenza (vedere paragrafo 4.2).

I sintomi di astinenza possono essere associati anche ad un dosaggio subottimale.

Sindrome da serotonina

La somministrazione concomitante di Prekisan e di altri medicinali serotoninergici, 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 causare una sindrome serotoninergica, una condizione potenzialmente rischiosa per la vita (vedere paragrafo 4.5).

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

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

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

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 nel trattamento di pazienti con insufficienza renale severa ($CL_{CR} < 30$ ml/min) (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Inibitori del CYP3A4

I medicinali che inibiscono l'enzima CYP3A4 possono portare a delle concentrazioni elevate di buprenorfina. Pertanto, può essere necessaria una riduzione della dose di buprenorfina. Nei pazienti già trattati con inibitori del CYP3A4, la titolazione della dose deve essere particolarmente accurata, dal momento che un dosaggio ridotto può essere sufficiente per questi pazienti. In questi pazienti, un dosaggio inferiore può risultare adeguato (vedere paragrafo 4.5).

Avvertenze generali per l'uso di oppioidi

Gli oppioidi possono causare 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, 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).

Poiché è stato riscontrato che gli oppioidi aumentano la pressione intracoleddocale, devono essere usati con cautela in pazienti con disturbi 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 MAO con buprenorfina può esacerbare gli effetti degli oppioidi (vedere paragrafo 4.5).

Il tentativo di suicidio con oppioidi, soprattutto in combinazione con antidepressivi triciclici, alcol e altre sostanze che agiscono sul SNC, fanno parte del quadro clinico della dipendenza da sostanze. La valutazione individuale e la pianificazione del trattamento, che possono includere l'assistenza ospedaliera, devono essere prese in considerazione nei pazienti che, nonostante un appropriato intervento farmacoterapeutico, mostrano un uso incontrollato di sostanze ed un comportamento persistente ad alto rischio.

Gli studi sugli animali e anche l'esperienza clinica hanno dimostrato che la buprenorfina ha un potenziale rischio di dare dipendenza, ma è inferiore rispetto alla morfina. Una dipendenza esistente da oppiacei non può essere annullata dalla terapia sostitutiva. Pertanto, il rispetto delle raccomandazioni per l'inizio del trattamento, gli aggiustamenti della dose e il monitoraggio dei pazienti sono molto importanti (vedere paragrafo 4.2).

Avvertenza doping

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

Lattosio

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

Sodio

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

Bambini e adolescenti (dai 15 ai 18 anni)

Gli adolescenti di età compresa tra 15 e 18 anni devono essere attentamente monitorati durante la terapia.

Non sono disponibili dati nei bambini di età inferiore a 15 anni. Pertanto Prekisan non deve essere somministrato a bambini di età inferiore a 15 anni.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Combinazioni controindicate

- Naltrexone e nalmefene sono antagonisti degli oppioidi in grado di bloccare gli effetti farmacologici della buprenorfina. La somministrazione concomitante durante il trattamento con buprenorfina è controindicata, a causa dell'interazione potenzialmente pericolosa che può scatenare l'insorgenza di sintomi di astinenza da oppioidi persistenti e severi.

Combinazioni non raccomandate

- Bevande alcoliche o medicinali contenenti alcol, poiché l'alcol aumenta l'effetto sedativo di buprenorfina (vedere paragrafi 4.4 e 4.7).

Combinazioni da usare con cautela

- Farmaci 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 depressore additivo sul SNC. Pertanto, la dose deve essere limitata e, in casi di rischio esistente di abuso, la combinazione deve essere evitata. I pazienti devono essere avvisati dell'estremo pericolo legato all'autosomministrazione di benzodiazepine non prescritte durante l'assunzione di Prekisan. Inoltre, i pazienti devono essere informati che l'uso di benzodiazepine in concomitanza con Prekisan dovrà avvenire unicamente in base alle indicazioni del proprio medico. La dose e la durata dell'uso concomitante deve essere limitato (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 H_1 , barbiturici, ansiolitici diversi dalle benzodiazepine, neurolettici, clonidina e sostanze correlate. Queste combinazioni aumentano la depressione del sistema nervoso centrale. A causa del ridotto livello di vigilanza, la guida di veicoli e l'uso di macchinari può risultare pericoloso.
- L'uso concomitante di Prekisan con gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin) può provocare depressione respiratoria, ipotensione, sedazione profonda, coma e morte (vedere paragrafo 4.4).
- Inoltre, può essere difficile raggiungere un'adeguata analgesia quando viene somministrato un agonista completo degli oppioidi in pazienti trattati con buprenorfina. 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 diminuiscono.
- 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% circa) e, in misura inferiore, di norbuprenorfina. I pazienti trattati con Prekisan devono essere attentamente monitorati e possono 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 la concentrazione plasmatica di buprenorfina e può pertanto portare ad un trattamento subottimale della dipendenza da oppioidi con buprenorfina. Si raccomanda di monitorare con attenzione i pazienti in trattamento con buprenorfina in caso di somministrazione concomitante di induttori del CYP3A4 (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 MAO con buprenorfina può esacerbare gli effetti degli oppioidi.
- Fenprocumone: è stata segnalata una sospetta interazione tra buprenorfina iniettabile e fenprocumone, con conseguente porpora.
- Medicinali serotoninergici come inibitori delle MAO, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), inibitori della ricaptazione della serotonina e norepinefrina (SNRI) o antidepressivi triciclici poiché il rischio di sindrome serotoninergica, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita, risulta aumentato (vedere paragrafo 4.4).
- La somministrazione concomitante di buprenorfina con anticolinergici o farmaci con attività anticolinergica (ad esempio antidepressivi triciclici, antistaminici, antipsicotici, miorilassanti, farmaci anti-parkinson) può provocare un aumento degli effetti avversi anticolinergici.

Effetti della buprenorfina su altri medicinali

È stato dimostrato che la buprenorfina può essere un inibitore del CYP2D6 e del CYP3A4 *in vitro*. Il rischio di inibizione a concentrazioni terapeutiche sembra basso, ma non può essere escluso. Quando la buprenorfina viene combinata con altri medicinali che sono substrati del CYP2D6 o del CYP3A4, le concentrazioni plasmatiche di questi medicinali possono aumentare e può verificarsi il rischio di reazioni avverse dose-dipendenti.

La buprenorfina non inibisce l'enzima CYP2C19 *in vitro*.

Le interazioni con il CYP3A4 sono di minore rilevanza clinica. L'effetto su altri enzimi che metabolizzano i medicinali non è stato studiato.

Ad oggi non è stata osservata alcuna interazione evidente con la cocaina, la sostanza più frequentemente utilizzata dai tossicodipendenti in associazione con gli oppioidi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di buprenorfina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). La buprenorfina deve essere usata durante la gravidanza solo se i possibili benefici superano i potenziali rischi per il feto.

È necessario garantire un'adeguata terapia sostitutiva e prevenzione dei sintomi di astinenza durante la gravidanza al fine di ridurre al minimo i danni al feto. Se si sviluppano sintomi di astinenza, può essere necessario un aumento della dose a causa dell'induzione enzimatica che si verifica durante la gravidanza.

Quando usata verso il termine della gravidanza, la 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, mioclono 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.

Allattamento

La buprenorfina e i suoi metaboliti sono escreti nel latte materno umano. Nei ratti, è stato rilevato che la buprenorfina inibisce l'allattamento. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Prekisan.

Fertilità

Non ci sono dati relativi agli effetti della buprenorfina sulla fertilità umana.

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

La buprenorfina altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari quando viene somministrata in pazienti dipendenti da oppioidi. La buprenorfina può causare sonnolenza, capogiri o confusione mentale, in particolar modo durante la fase di induzione del trattamento e di aggiustamento della dose. Questi effetti possono essere più marcati se assunta insieme ad alcol o depressori del sistema nervoso centrale (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 pregiudichi la capacità di intraprendere tali attività

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni correlate al trattamento riportate 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 nei test di funzionalità epatica, sono state considerate gravi.

Elenco tabulato delle reazioni avverse

La Tabella 1 riassume le reazioni avverse segnalate durante gli studi clinici registrativi (dove 342 pazienti su 472 (72,5%) hanno riferito reazioni avverse) e le reazioni avverse segnalate durante la vigilanza post-marketing.

La valutazione degli effetti indesiderati è basata sulla seguente convezione delle frequenze:

Molto comune	≥1/10
Comune	≥1/100, <1/10
Non comune	≥1/1 000, <1/100
Raro	≥1/10 000, <1/1 000
Molto raro	< 1/10 000
Non nota	la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Tabella 1: Reazioni avverse correlate al trattamento segnalate negli studi clinici e durante la vigilanza post-marketing

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 vaginale	
<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	Sogni anormali Agitazione	Allucinazioni

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
		Riduzione della libido Nervosismo Pensiero anormale	Apatia Depersonalizzazione Euforia Ostilità	
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Cefalea	Emicrania Capogiro Ipertensione Parestesia Sonnolenza	Amnesia Ipercinesia Convulsioni Disturbo del linguaggio Tremore	Sincope
<i>Patologie dell'occhio</i>		Ambliopia Disturbi della lacrimazione	Congiuntivite Miosi	
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>				Vertigini
<i>Patologie cardiache</i>			Angina pectoris Bradycardia Infarto del miocardio Palpitazioni Tachicardia	Ipotensione ortostatica
<i>Patologie vascolari</i>		Ipertensione Vasodilatazione	Ipotensione	
<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 dentale
<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 alla schiena Artralgia Spasmi muscolari Mialgia	Artrite	
<i>Patologie renali e urinarie</i>		Alterazione dell'urina	Albuminuria Disuria	

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
			Ematuria Nefrolitiasi Ritenzione di urina	
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>		Disfunzione erettile	Amenorrea Disturbo dell'ejaculazione Menorragia Sanguinamento intermestruale	
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Sindrome da astinenza	Astenia Dolore toracico Brividi Piressia Malessere Dolore Edema periferico	Ipotermia	Sindrome da astinenza neonatale (vedere paragrafo 4.6)
<i>Esami diagnostici</i>		Test di funzionalità epatica anormale Perdita di peso	Creatinina ematica aumentata	Transaminasi aumentate
<i>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</i>		Lesione	Colpo di calore	

Descrizione di reazioni avverse selezionate osservate nella vigilanza post-marketing

Di seguito è riportato un riepilogo di altre segnalazioni di eventi avversi segnalati dopo il lancio sul mercato che sono considerati gravi o degni di nota per altri motivi:

- In casi di uso improprio per via endovenosa, sono state segnalate alcune reazioni locali, talvolta settiche (ascesso, cellulite) e epatite acuta potenzialmente grave e altre infezioni acute, come polmonite ed endocardite (vedere paragrafo 4.4). Tuttavia, queste reazioni avverse sono causate più probabilmente dall'abuso che dalla sostanza medicinale stessa.
- Nei pazienti che presentano una spiccata dipendenza da sostanze, l'iniziale somministrazione di buprenorfina può produrre una sindrome di astinenza simile a quella associata al naloxone (vedere paragrafi 4.2 e 4.4), se utilizzata prima che gli effetti agonistici causati dal recente uso o abuso di oppioidi siano scomparsi.
- I segni ed i sintomi più comuni di ipersensibilità includono eruzioni cutanee, orticaria e prurito. Sono stati segnalati casi di broncospasmo, angioedema e shock anafilattico (vedere paragrafo 4.3).
- Si sono verificati aumento delle transaminasi, epatite, epatite acuta, epatite citolitica, ittero, sindrome epatorenale, encefalopatia epatica e necrosi epatica (vedere paragrafo 4.4).
- La sindrome da astinenza neonatale è stata segnalata tra i neonati di donne che avevano ricevuto buprenorfina durante la gravidanza. La sindrome può essere più lieve di quella osservata con un agonista μ -oppiode completo e può avere un esordio ritardato. La natura della sindrome può variare a seconda della storia di consumo di sostanze della madre (vedere paragrafo 4.6).
- Sono state segnalate allucinazione, ipotensione ortostatica, ritenzione urinaria e vertigini.

Tossicodipendenza

L'uso ripetuto di Prekisan può portare alla tossicodipendenza, anche a dosi terapeutiche. Il rischio di tossicodipendenza può variare a seconda dei fattori di rischio individuali del paziente, del dosaggio e della durata del trattamento con oppioidi (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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

In particolare, nel caso di persone non tolleranti (soprattutto bambini), l'avvelenamento pericoloso (intossicazione) può essere causato da dosi inferiori a quelle consuete nella terapia sostitutiva. I segni e i sintomi degli effetti eccessivi della buprenorfina sono caratterizzati da sintomi come "sentirsi strani", difficoltà di concentrazione, sonnolenza ed eventualmente capogiro quando ci si alza in piedi. Il principale sintomo da sovradosaggio che richiede intervento è la depressione respiratoria che può portare ad apnea e morte. I primi segni di sovradosaggio possono includere anche sonnolenza, ambliopia, miosi, ipotensione, nausea, vomito e/o disturbi del linguaggio.

Trattamento

Devono essere adottate misure generali di supporto, incluso uno stretto 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.

In caso di vomito, 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, necessario per contrastare gli effetti di un sovradosaggio. Il naloxone è eliminato più rapidamente della buprenorfina, consentendo la ricomparsa dei sintomi da sovradosaggio di buprenorfina precedentemente controllati. Pertanto, può essere necessaria un'infusione prolungata. Se non è possibile eseguire l'infusione, possono essere necessarie somministrazioni ripetute di naloxone. Le dosi iniziali di naloxone possono essere fino a 2 mg e ripetute ogni 2-3 minuti fino a ottenere una risposta adeguata, con una dose iniziale non superiore a 10 mg. La velocità di infusione deve essere regolata 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, farmaci usati nella dipendenza da oppioidi, codice ATC: N07BC01.

Meccanismo d'azione

La buprenorfina è un agonista/antagonista parziale degli oppioidi che si lega ai recettori oppioidi μ (μ) e κ (κ) 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, potrebbero, per un periodo prolungato, ridurre la necessità del ricorso all'uso di sostanze nei pazienti dipendenti da oppioidi.

Nel corso di studi clinici di farmacologia in soggetti con dipendenza da oppioidi, sono stati osservati degli effetti tetto da agonisti degli oppioidi

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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 al picco si raggiungono 90 minuti dopo la somministrazione sublinguale.

Il rapporto tra dose e grado di biodisponibilità (AUC) è proporzionale alla dose nell'intervallo di dose compreso tra 2 mg e 16 mg di buprenorfina (compresse sublinguali).

Per via sublinguale, la biodisponibilità assoluta della buprenorfina è poco nota, ma è stata stimata essere tra il 15% e il 30%.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

La buprenorfina è metabolizzata per 14-N-dealchilazione e glicuronoconiugazione della molecola di partenza e dei metaboliti dealchilati. I dati clinici confermano che la N-dealchilazione della buprenorfina avviene tramite il CYP3A4. La N-dealchilbuprenorfina è un μ (mu)-agonista con debole attività intrinseca.

Eliminazione

L'eliminazione di buprenorfina è bi- o tri-esponenziale, con un'emivita plasmatica media di 37 ore, dovuta in parte al riassorbimento della buprenorfina dopo idrolisi intestinale del derivato coniugato, ed in parte alla natura altamente lipofila della molecola.

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

Buprenorfina è eliminata nelle feci per escrezione biliare dei metaboliti glicuronoconiugati (70%), la parte restante viene eliminata con le urine.

Popolazioni speciali

Anziani

Non sono disponibili dati farmacocinetici in pazienti anziani.

Insufficienza epatica

La seguente tabella riassume i risultati di uno studio clinico in cui l'esposizione a buprenorfina è stata determinata dopo somministrazione di una compressa sublinguale da 2,0/0,5 mg di buprenorfina/naloxone in soggetti sani e in soggetti con vari gradi di compromissione epatica.

Effetti della compromissione epatica sui parametri farmacocinetici di buprenorfina dopo somministrazione di buprenorfina/naloxone (variazione rispetto ai soggetti sani)			
Parametro PK	Compromissione epatica lieve (Child-Pugh Classe A) (n = 9)	Compromissione epatica moderata (Child-Pugh Classe B) (n = 8)	Compromissione epatica severa (Child-Pugh Classe 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

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

Insufficienza renale

L'eliminazione per via renale riveste un ruolo minore (~30 %) nella clearance complessiva di buprenorfina. 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 severa (vedere paragrafo 4.3).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno.

La buprenorfina non è risultata teratogena negli studi su animali. Dosi intramuscolari di 0,05 mg/kg/giorno e superiori hanno causato un ritardo della crescita fetale nei ratti. Dosi elevate (1 mg/kg/giorno e oltre) hanno determinato un aumento della mortalità perinatale nei ratti.

In uno studio peri-postnatale, la somministrazione orale materna di buprenorfina a dosi elevate (80 mg/kg/giorno) durante la gestazione e l'allattamento ha determinato parto difficoltoso (possibile conseguenza dell'effetto sedativo di buprenorfina), elevata mortalità neonatale e un lieve ritardo nello sviluppo di alcune funzioni neurologiche (riflesso di raddrizzamento su una superficie e di trasalimento) in ratti neonati.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Mannitolo
Amido di mais
Povidone K 27,0-32,4
Acido citrico monoidrato
Sodio citrato
Magnesio stearato

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 PVC/PVdC/PVC-alluminio.
Confezioni da 7, 10 e 28 compresse sublinguali.

È 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

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

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

049020011 - 2 mg compresse sublinguali, 7 compresse in blister PVC/PVDC/PVC/AL
049020023 - 2 mg compresse sublinguali, 10 compresse in blister PVC/PVDC/PVC/AL
049020035 - 2 mg compresse sublinguali, 28 compresse in blister PVC/PVDC/PVC/AL
049020050 - 4 mg compresse sublinguali, 7 compresse in blister PVC/PVDC/PVC/AL
049020062 - 4 mg compresse sublinguali, 10 compresse in blister PVC/PVDC/PVC/AL
049020074 - 4 mg compresse sublinguali, 28 compresse in blister PVC/PVDC/PVC/AL
049020098 - 8 mg compresse sublinguali, 7 compresse in blister PVC/PVDC/PVC/AL
049020100 - 8 mg compresse sublinguali, 10 compresse in blister PVC/PVDC/PVC/AL
049020112 - 8 mg compresse sublinguali, 28 compresse in blister PVC/PVDC/PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 2 Luglio 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

01/2025