

Modifica degli stampati di specialità medicinali contenenti buprenorfina cloridrato indicata nella terapia sostitutiva nella dipendenza da oppiacei, all'interno di un trattamento medico, sociale e psicologico.

Preambolo: [Preambolo]

Articolo 1: [Integrazione degli stampati di specialità medicinali contenenti buprenorfina cloridrato indicata nella terapia sostitutiva nella dipendenza da oppiacei]

Allegato 1: Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Articolo 1 - [Integrazione degli stampati di specialità medicinali contenenti buprenorfina cloridrato indicata nella terapia sostitutiva nella dipendenza da oppiacei]

1. È fatto obbligo a tutte le aziende titolari di autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali, autorizzate con procedura di autorizzazione di tipo nazionale, contenenti come principio attivo buprenorfina cloridrato indicata nella terapia sostitutiva nella dipendenza da **oppiacei**, all'interno di un trattamento medico, sociale e psicologico di integrare gli stampati secondo quanto indicato nell'allegato 1 che costituisce parte del presente decreto.

2. Le modifiche di cui al comma 1, che costituiscono parte del decreto di autorizzazione rilasciato per ciascuna specialità medicinale, dovranno essere apportate immediatamente per il riassunto delle caratteristiche del prodotto; per il foglio illustrativo a partire dal primo lotto prodotto successivamente alla data di pubblicazione del presente decreto nella Gazzetta Ufficiale.

3. Gli stampati delle specialità medicinali contenenti come principio attivo buprenorfina autorizzate con procedura nazionale successivamente alla data di entrata in vigore del presente decreto, dovranno riportare anche quanto indicato nell'allegato 1 del presente decreto.

Il presente decreto entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

Allegato 1 - Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.3 Controindicazioni.

Ipersensibilità verso i componenti o altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico, grave insufficienza respiratoria, grave insufficienza epatica, grave insufficienza renale; alcoolismo acuto o delirium tremens, trattamento contemporaneo con anti MAO, soggetti di età inferiore ai 15 anni (vedere 4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso), allattamento, generalmente controindicato in gravidanza (vedere 4.6 Gravidanza e allattamento).

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso.

Avvertenze.

Buprenorfina compresse sublinguali è raccomandato solo per il trattamento della dipendenza da **oppiacei**.

Depressione respiratoria: sono stati segnalati alcuni casi di decesso in seguito a depressione respiratoria quando buprenorfina veniva usata in combinazione con le benzodiazepine (vedere 4.5 Interazioni con altri farmaci ed altre forme di interazione) o quando buprenorfina non veniva utilizzata in accordo con quanto riportato nel foglio illustrativo.

In pazienti con disfunzioni epatiche e renali il farmaco va usato con prudenza.

Epatite, eventi epatici: un ridotto metabolismo epatico della buprenorfina in presenza di danno epatico esteso sembra infatti condizionare maggiori effetti collaterali. Inoltre in pazienti che hanno fatto uso di buprenorfina, specie a dosaggi elevati, sono stati segnalati casi di alterazione della funzionalità epatica e casi di necrosi epatica ed epatite con ittero, che si sono risolti in genere in modo favorevole. Quando si sospetta un evento epatico e la causalità è sconosciuta, è necessaria una ulteriore valutazione.

Se si sospetta che buprenorfina possa essere la causa della necrosi epatica o dell'ittero, si deve sospendere la sua somministrazione, con la rapidità consentita dalle condizioni del paziente. Se si continua il trattamento farmacologico, si deve monitorare attentamente la funzionalità epatica.

La buprenorfina può causare sintomi da astinenza dagli **oppiacei** se somministrata ad un tossicodipendente quando siano trascorse meno di 4 ore dall'ultima dose di eroina/**oppiacei**. (Vedere punto 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

La buprenorfina può causare sonnolenza, che può essere esacerbata da altri farmaci attivi centralmente, quali alcool, tranquillanti, sedativi, ipnotici. (Vedi punto 4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione).

La buprenorfina può causare ipotensione ortostatica.

Studi farmacotossicologici, così come l'esperienza clinica, hanno dimostrato che la buprenorfina può causare un basso livello di dipendenza.

In caso di sospensione brusca di un trattamento sostitutivo di mantenimento, segni di astinenza possono comparire tre giorni dopo la sospensione stessa, raggiungendo un

massimo dal terzo al quinto giorno per poi diminuire progressivamente nell'arco di 8-10 giorni.

Gli atleti dovrebbero essere messi al corrente che buprenorfina può causare una reazione positiva ai test anti-doping.

Uso pediatrico.

Nessun dato è disponibile nei ragazzi al di sotto dei 15 anni d'età; perciò buprenorfina non deve essere somministrato a soggetti di età inferiore ai 15 anni.

Precauzioni per l'uso.

Il prodotto deve essere usato con cautela nei pazienti con asma o insufficienza respiratoria (con buprenorfina sono stati segnalati casi di insufficienza respiratoria).

Insufficienza renale (il 20% della dose somministrata viene eliminata per via renale, così l'eliminazione renale può essere prolungata).

Insufficienza epatica (il metabolismo epatico della buprenorfina può venire alterato).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione.

Può risultare potenziata l'azione di analgesici, sedativi centrali e farmaci che deprimono la respirazione, nonché dell'alcool. L'alcool, incrementando l'effetto sedativo di buprenorfina, può rendere pericoloso l'uso dell'auto o di macchinari.

Buprenorfina deve essere usato con cautela insieme a:

benzodiazepine: l'associazione di buprenorfina, soprattutto a dosaggi elevati, con benzodiazepine, anch'esse usate ad alti dosaggi ed impropriamente, può potenziare la depressione respiratoria di origine centrale, con conseguenze anche fatali; perciò le dosi devono essere adattate individualmente ed il paziente deve essere monitorato con attenzione, deve anche essere considerato il rischio di abuso del farmaco (vedere 4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso);

altri farmaci depressori del sistema nervoso centrale; altri derivati dell'oppio (analgesici e sedativi della tosse); alcuni antidepressivi, sedativi antagonisti dei recettori H1, barbiturici, ansiolitici diversi dalle benzodiazepine, neurolettici, clonidina e sostanze correlate. Questa combinazione aumenta la depressione del sistema nervoso centrale e può rendere pericoloso l'uso dell'auto e di macchinari;

inibitori delle monoaminoossidasi (IMAO): in base a quanto accade con la morfina, è possibile un'accentuazione degli effetti di altri **oppiacei**. Evitare la somministrazione contemporanea e nelle due settimane successive all'interruzione del trattamento con IMAO.

Al momento non sono state osservate interazioni degne di nota con la cocaina, l'agente più frequentemente utilizzato dai soggetti poliabusatori, in associazione con gli **oppiacei**.

Uno studio di interazione tra buprenorfina e ketoconazolo, ha evidenziato un aumento delle concentrazioni di buprenorfina e norbuprenorfina. I pazienti in trattamento con buprenorfina devono essere attentamente monitorati. Potrebbe essere infatti necessaria una riduzione della dose se farmaci inibitori del CYP3A4 (ad esempio ketoconazolo, gestodene, TAO, gli inibitori delle proteasi del virus HIV ritonavir, indinavir e saquinavir) sono somministrati in concomitanza.

L'interazione di buprenorfina con induttori del CYP3A4 non è stata studiata; tuttavia si raccomanda che i pazienti in terapia con buprenorfina siano attentamente monitorati se trattati in concomitanza con induttori enzimatici quali, ad esempio, fenobarbital, carbamazepina, fenitoina e rifampicina.

4.6 Gravidanza ed allattamento.

Gravidanza.

Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità a livello delle funzione riproduttiva (v. sezione 5.3). Il potenziale rischio per l'uomo non è noto.

Verso la fine della gravidanza, dosi elevate di buprenorfina possono indurre depressione respiratoria nel neonato anche dopo un periodo di somministrazione breve. La somministrazione prolungata di buprenorfina durante gli ultimi tre mesi di gravidanza può provocare sindrome da astinenza nel neonato. Pertanto la somministrazione di buprenorfina è generalmente controindicata durante la gravidanza.

L'eventuale uso di buprenorfina in gravidanza deve essere limitata ai soli casi in cui il beneficio terapeutico giustifichi i possibili rischi.

Allattamento.

Come evidenziato negli studi sui ratti, la buprenorfina può potenzialmente inibire la secrezione o la produzione di latte.

Inoltre, poichè la buprenorfina viene secreta nel latte materno, nelle donne che fanno uso di buprenorfina l'allattamento al seno è controindicato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

Buprenorfina può causare sonnolenza in particolar modo quando assunto insieme ad alcool o a farmaci che esplicano una azione di tipo depressivo sul sistema nervoso centrale. Evitare, in tal caso, di guidare o di usare macchinari (vedere 4.4 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione).

4.8 Effetti indesiderati.

La comparsa di effetti indesiderati dipende dalla soglia di tollerabilità del paziente, che è più elevata nei tossicodipendenti che nella popolazione generale.

Gli effetti indesiderati osservati più frequentemente sono riportati nella seguente tabella:

Classe di sistema/organo

Disturbi del sistema nervoso centrale:

sedazione;

sonnolenza;

nausea;

capogiri/vertigini;

cefalea;

astenia;

ansia.

Disturbi dell'apparato gastrointestinale:

vomito;

stipsi.

Disturbi dell'apparato respiratorio:

depressione respiratoria.

Disturbi dell'apparato visivo:

miosi.

Disturbi dell'apparato cardiocircolatorio:

ipotensione.

Disturbi dell'organismo in generale:

cefalea;

sudorazione.

Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate con una frequenza inferiore all'1% dei pazienti:

confusione, euforia, debolezza/affaticamento secchezza delle fauci, irritabilità, depressione, discorsi incoerenti, parestesia, ipertensione, tachicardia, bradicardia, costipazione, dispnea, cianosi, prurito, diplopia, anomalie visive, ritenzione urinaria, tinnito, congiuntivite, blocco di Wenckebac, psicosi.

Altri effetti osservati raramente includono:

allucinazioni, spersonalizzazione, coma, dispepsia, apnea, eruzione cutanea, tremori, pallore, perdita di appetito, disforia/irrequietezza, diarrea, orticaria, convulsioni/mancanza di coordinazione muscolare, svenimento e insonnia.

Nei pazienti che presentano una tossicodipendenza marcata, la somministrazione iniziale di buprenorfina può produrre un effetto di astinenza simile a quello associato a naloxone.

Altre reazioni indesiderate che sono state riportate sono:

depressione respiratoria (vedere 4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso e 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione).

Inoltre in pazienti che hanno fatto uso di buprenorfina, specie a dosaggi elevati, sono stati segnalati rari casi di alterazione della funzionalità epatica, che si sono risolti in genere in modo favorevole. Sono stati riportati casi di: necrosi epatica ed epatite (vedere 4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso) e depressione respiratoria (vedere 4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso e 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione).

Nei pazienti che presentano una tossicodipendenza marcata, la somministrazione iniziale di buprenorfina può produrre un effetto di astinenza simile a quello associato a naloxone.

4.9 Sovradosaggio.

La buprenorfina sembra possedere un ampio margine di sicurezza, a causa delle sue proprietà di agonista/antagonista oppiaceo parziale.

Sintomi.

In linea di principio, in caso di sovradosaggio della buprenorfina, ci si deve attendere sintomi simili a quelli di altri oppioidi ad azione centrale. Questi comprendono:

depressione respiratoria, sedazione, sonnolenza, nausea, vomito, collasso cardiovascolare, miosi marcata.

Il principale sintomo che richiede intervento è la depressione respiratoria che potrebbe evolvere fino all'arresto respiratorio con il rischio di morte. L'altro sintomo che potrebbe essere pericoloso è il vomito, di cui si deve prevenire l'aspirazione.

Trattamento.

Nel caso di un sovradosaggio accidentale il paziente deve essere monitorato attentamente prestando particolare attenzione allo status respiratorio e cardiaco e devono essere usate misure di supporto adeguate.

Utilizzare le misure di emergenza generali, compreso il trasferimento del paziente in unità di rianimazione. In particolare si proceda al trattamento sintomatico della depressione

respiratoria, garantendo la pervietà delle vie aeree e un'adeguata ventilazione e al trattamento sintomatico di un eventuale collasso cardiovascolare.

È consigliato l'uso di un antagonista degli oppioidi (naloxone) tenendo presente che l'efficacia potrebbe essere modesta rispetto a quella esercitata nei confronti di altri agonisti degli oppioidi, per la maggiore affinità recettoriale della buprenorfina.