

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Bulnexo 2 mg/0,5 mg sublingvalne tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna sublingvalna tableta sadrži 2 mg buprenorfina (u obliku buprenorfinklorida) i 0,5 mg naloksona (u obliku naloksonklorid dihidrata).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna sublingvalna tableta sadrži 27,34 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sublingvalna tableta

Bijele do gotovo bijele, okrugle, bikonveksne neobložene tablete promjera 6,5 mm s oznakom "N2" utisnutom na jednoj strani i logom "↑" na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Nadomjesno liječenje ovisnosti o opioidima u okviru medicinskog, socijalnog i psihološkog liječenja. Svrha naloksona kao sastavnice je odvratiti od intravenske zlouporabe ovog lijeka. Bulnexo je indiciran u odraslih i adolescenata starijih od 15 godina koji su pristali na liječenje ovisnosti.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje se mora odvijati pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju ovisnosti o opioidima/ovisnosti.

Mjere opreza koje treba poduzeti prije uvođenja

Prije početka liječenja, mora se utvrditi o kojoj se vrsti ovisnosti o opioidima radi (tj. kratkodjelujućim ili dugodjelujućim opioidima), vremenu od zadnje uporabe opioida te stupnju ovisnosti o opioidima. Da bi se izbjeglo naglo ustezanje, buprenorfin/nalokson ili sam buprenorfin trebaju se uvesti samo kad objektivni i jasni znakovi ustezanja postanu očiti (pokazuju se, primjerice, rezultatom koji upućuje na blago do umjereno ustezanje na validiranoj Kliničkoj skali ustezanja od opioida (COWS, engl. *Clinical Opioid Withdrawal Scale*)).

- Bolesnici ovisni o heroinu ili kratkodjelujućim opioidima moraju prvu dozu buprenorfina/naloksona uzeti kad se pojave znakovi ustezanja, ali ne prije nego što je proteklo 6 sati nakon zadnjeg uzimanja opioida.

- Za bolesnike koji dobivaju metadon, doza metadona mora se sniziti na najviše 30 mg dnevno prije početka terapije buprenorfinom/naloksonom. Dug poluvijek metadona treba uzeti u obzir kad se započinje s liječenjem buprenorfinom/naloksonom. Prvu dozu buprenorfina/naloksona treba uzeti tek kad se pojave znakovi ustezanja, ali ne prije nego što je proteklo najmanje 24 sata nakon što je bolesnik posljednji put uzeo metadon. Buprenorfin može pospješiti simptome ustezanja u bolesnika ovisnih o metadonu.

Doziranje

Početak (uvođenje) terapije

Preporučena početna doza u odraslih i adolescenata starijih od 15 godina iznosi 4 mg/1 mg i ta se doza može ponavljati do najviše doze od 12 mg/3 mg 1. dana kako bi se minimizirali pretjerani simptomi ustezanja i zadržalo bolesnika na terapiji.

Tijekom početka liječenja, preporučuje se svakodnevno kontrolirati uzimanje lijeka kako bi se osiguralo pravilno sublingvalno postavljanje tablete/a i promatrati odgovor bolesnika na liječenje, kao pokazatelj učinkovitog titriranja doze sukladno kliničkom učinku.

Stabilizacija doze i terapija održavanja

Nakon uvođenja terapije 1. dana, bolesnika se titracijom mora brzo stabilizirati na odgovarajuću dozu održavanja kako bi se postigla doza koja će bolesnika zadržati na liječenju i suprimirati učinke ustezanja od opioida, a određuje se na temelju ponovne procjene kliničkog i psihološkog statusa bolesnika. Najviša pojedinačna dnevna doza ne smije premašiti 24 mg buprenorfina.

Tijekom terapije održavanja, bolesnika će možda biti potrebno povremeno stabilizirati na novu dozu održavanja u skladu s promjenama u njegovim potrebama.

Doziranje rjeđe od jednom dnevno

Nakon što se postigla zadovoljavajuća stabilizacija, učestalost primjene lijeka Bulnexo može se smanjiti na svaki drugi dan, s time da se daje dvostruka dnevna doza koju pojedini bolesnik inače prima. Na primjer, bolesniku čije je stanje stabilno uz dnevnu dozu od 8 mg/2 mg može se dati 16 mg/4 mg svaki drugi dan, bez primjene lijeka u međuvremenu. U nekih bolesnika učestalost primjene lijeka Bulnexo, nakon što je postignuta zadovoljavajuća stabilizacija, može se smanjiti na 3 puta tjedno (na primjer, ponedjeljkom, srijedom i petkom). Doza koja se daje ponedjeljkom i srijedom treba biti dvostruko viša od individualno titrirane dnevne doze, a doza petkom treba biti tri puta viša od individualno titrirane dnevne doze, bez uzimanja doze u međuvremenu. Međutim, sveukupna dnevna doza nikada ne smije biti viša od 24 mg. Za bolesnike kojima je potrebna titrirana dnevna doza > 8 mg /dan ovakav režim doziranja možda neće biti prikladan.

Ustezanje lijeka od strane liječnika

Nakon postizanja zadovoljavajuće stabilizacije, uz suglasnost bolesnika, doza se može postupno snižavati na nižu dozu održavanja; u nekim povoljnim slučajevima liječenje se može i prekinuti. Dostupnost sublingvalnih tableta u dozama od 2 mg/0,5 mg i 8 mg/2 mg omogućava titraciju na nižu dozu. U bolesnika kojima treba niža doza buprenorfina, može se uzimati sublingvalne tablete buprenorfina od 0,4 mg. Bolesnike treba nadzirati nakon ustezanja lijeka od strane liječnika zbog mogućnosti pojave relapsa.

Izmjenjivanje buprenorfina i buprenorfina/naloksona

Kada se primjenjuju sublingvalno, buprenorfin/nalokson i buprenorfin imaju slične kliničke učinke i međusobno su zamjenjivi, međutim, prije prelaska s buprenorfina/naloksona na buprenorfin, liječnik propisivač mora se o toj promjeni dogovoriti s bolesnikom, a bolesnika je potrebno pratiti u slučaju da se pojavi potreba za ponovnom prilagodbom doze.

Izmjenjivanje sublingvalne tablete i filma (kada je primjenjivo)

Kada prelaze s Bulnexo sublingvalnih tableta na buprenorfin/nalokson film, bolesnici moraju početi s dozom koja je jednaka dozi prethodno primjenjivanog lijeka. Međutim, prelaženje s jednog oblika lijeka na drugi može zahtijevati prilagodbu doze. Zbog potencijalno veće relativne bioraspoloživosti buprenorfin/nalokson filma u usporedbi s buprenorfin/nalokson sublingvalnim tabletama, bolesnike koji prelaze sa sublingvalnih tableta na film treba pratiti zbog mogućeg predoziranja. One koji prelaze s filma na sublingvalne tablete treba pratiti zbog moguće pojave ustezanja ili drugih pokazatelja preniske doze. U kliničkim se ispitivanjima farmakokinetika buprenorfin/nalokson filma nije pokazala dosljedno slična odgovarajućim jačinama doza buprenorfin/nalokson sublingvalnih tableta, a također ni kombinacijama (vidjeti dio 5.2). Ako prelazi s buprenorfin/nalokson filma na buprenorfin/nalokson sublingvalne tablete, bolesnika je potrebno pratiti u slučaju da se pojavi potreba za ponovnom prilagodbom doze. Ne preporučuje se kombinacija različitih formulacija ili naizmjenična primjena lijeka u obliku filma i sublingvalne tablete.

Posebne populacije

Starije osobe

Sigurnost i djelotvornost buprenorfina/naloksona u bolesnika starijih od 65 godina nije ustanovljena. Nije moguće dati preporuku o doziranju.

Oštećenje jetre

S obzirom na to da farmakokinetika buprenorfina/naloksona može biti izmijenjena u bolesnika s oštećenjem jetre, preporučuju se niže početne doze i pažljivo titriranje doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre. Buprenorfin/nalokson kontraindiciran je u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Oštećenje bubrega

Promjena doze buprenorfina/naloksona nije potrebna u bolesnika s oštećenjem bubrega. Preporučuje se oprez pri doziranju u bolesnika s teškim bubrežnim oštećenjem (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost buprenorfina/naloksona u djece mlađe od 15 godina nije ustanovljena. Nema podataka o primjeni u djece.

Način primjene

Liječnici moraju upozoriti bolesnike da je sublingvalni put primjene jedini djelotvoran i siguran put primjene ovog lijeka (vidjeti dio 4.4). Tableta se treba držati pod jezikom dok se potpuno ne otopi. Bolesnici ne smiju gutati niti konzumirati hranu ili tekućinu dok se tableta u potpunosti ne otopi.

Dozu može činiti više Bulnexo tableta različitih jačina, a može ih se uzeti sve istodobno ili u dva odvojena navrata; drugi dio treba uzeti odmah nakon što se prvi dio otopi.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Teška respiratorna insuficijencija

Teško oštećenje jetre

Akutni alkoholizam ili *delirium tremens*

Istodobna primjena antagonista opioida (naltrekson, nalmefen) za liječenje ovisnosti o alkoholu ili opioidima.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Pogrešna uporaba, zlouporaba i uporaba lijeka u svrhe za koje nije namijenjen

Buprenorfin se može pogrešno rabiti ili zlouporabiti na sličan način kao i drugi opioidi, zakoniti ili zabranjeni. Neki rizici pogrešne uporabe i zlouporabe lijeka uključuju predoziranje, širenje krvlju prenosivih virusnih ili lokaliziranih i sistemskih infekcija, depresiju disanja i oštećenje jetre. Zlouporaba buprenorfina od strane nekog drugog osim bolesnika kojem je buprenorfin namijenjen, predstavlja dodatni rizik od pojave novih ovisnika koji koriste buprenorfin kao primarno sredstvo ovisnosti, a može se dogoditi i ako bolesnik izravno distribuira lijek za zabranjenu primjenu ili ako se lijek ne zaštiti od krađe.

Suboptimalno liječenje buprenorfinom/naloksonom može potaknuti pogrešnu uporabu lijeka od strane bolesnika, dovodeći do predoziranja ili prekida liječenja. Bolesnik koji je subdoziran buprenorfinom/naloksonom može reagirati na nekontrolirane simptome ustezanja tako da se sam liječi opioidima, alkoholom ili drugim sedativnim hipnoticima poput benzodiazepina.

Da bi se smanjio rizik pogrešne uporabe, zlouporabe lijeka i uporabe lijeka u svrhe za koje nije namijenjen, potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere opreza pri propisivanju i davanju buprenorfina, poput izbjegavanja propisivanja višestrukih količina lijeka na početku liječenja te provođenja praćenja stanja bolesnika kliničkim praćenjem sukladno potrebama bolesnika.

Kombiniranje buprenorfina s naloksonom u lijeku Bulnexo namijenjeno je odvratanju od pogrešne uporabe i zlouporabe buprenorfina. Manje je vjerojatna intravenska ili intranazalna zlouporaba lijeka Bulnexo nego samog buprenorfina, s obzirom da nalokson u ovom lijeku može izazvati simptome ustezanja u pojedinaca ovisnih o heroinu, metadonu ili drugim agonistima opioida.

Poremećaji disanja povezani sa spavanjem

Opioidi mogu uzrokovati poremećaje disanja povezane sa spavanjem, uključujući centralnu apneju tijekom spavanja (CAS) i hipoksemiju povezanu sa spavanjem. Primjena opioida povećava rizik od CAS-a, koji je ovisan o dozi. U bolesnika u kojih se javi CAS, potrebno je razmotriti smanjenje ukupnog doziranja opioida.

Respiratorna depresija

Zabilježeno je više smrtnih slučajeva prouzročenih respiratornom depresijom, a osobito kada se buprenorfin primjenjivao u kombinaciji s benzodiazepinima (vidjeti dio 4.5) ili kada se buprenorfin nije uzimao onako kako je propisano. Smrtni slučajevi zabilježeni su i povezano s istodobnom primjenom buprenorfina i drugih depresora poput alkohola i drugih opioida. Ako se buprenorfin primjenjuje u osoba koje nisu ovisne o opioidima i nemaju toleranciju na učinke opioida, može doći do po život opasne depresije disanja.

Ovaj lijek treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s astmom ili respiratornom insuficijencijom (npr. kronična opstruktivna bolest pluća, plućno srce, smanjeni kapacitet pluća, hipoksija, hiperkapnija, prethodno postojeća depresija disanja ili kifoskolioza (iskrivljenje kralježnice koje vodi do potencijalno kratkog daha)).

Buprenorfin/nalokson u djece i osoba koje nisu ovisne može, u slučaju nehotičnog ili hotimičnog gutanja, uzrokovati tešku, potencijalno po život opasnu depresiju disanja. Bolesnike je potrebno upozoriti da pakiranja čuvaju na sigurnom, da blister nikada ne otvaraju unaprijed, da ga čuvaju izvan dohvata djece i drugih članova domaćinstva te da ne uzimaju lijek pred djecom. Ako se

slučajno proguta ili se sumnja da je lijek progutan, potrebno je odmah potražiti hitnu medicinsku pomoć.

Depresija središnjeg živčanog sustava

Buprenorfin/nalokson može uzrokovati pospanost, osobito ako se uzme zajedno s alkoholom ili depresorima središnjeg živčanog sustava (kao što su benzodiazepini, trankvilizatori, sedativi ili hipnotici) (vidjeti dijelove 4.5 i 4.7).

Rizik od istodobne primjene sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi

Istodobna primjena buprenorfina/naloksona i sedativa, kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi, mogu za posljedicu imati sedaciju, respiratorne depresije, komu i smrt. Zbog tih rizika, istodobno propisivanje s tim sedativima treba biti rezervirano za one bolesnike kod kojih nisu moguće druge opcije liječenja. Kada se odluči propisati buprenorfin/nalokson istodobno sa sedativima, potrebno je propisati najnižu učinkovitu dozu sedativa, a terapija treba biti što kraćeg trajanja.

Bolesnike je potrebno pomno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom se smislu izričito preporučuje upozoriti bolesnike i njihove njegovatelje na te simptome (vidjeti dio 4.5.).

Serotoninski sindrom

Istodobna primjena lijeka Bulnexo i drugih serotonergičkih lijekova kao što su inhibitori MAO, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) ili triciklički antidepresivi mogu dovesti do serotoninskog sindroma koji je stanje opasno po život (vidjeti dio 4.5.).

Ako je klinički opravdano istodobno liječenje drugim serotonergičkim lijekovima, savjetuje se pažljivo nadziranje bolesnika, posebno tijekom početka liječenja i povećanja doze.

Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promjene mentalnog statusa, autonomnu nestabilnost, neuromuskulatorne poremećaje i/ili simptome poremećaja probavnog sustava.

Ako se sumnja na serotoninski sindrom, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije ovisno o težini simptoma.

Ovisnost

Buprenorfin je parcijalni agonist μ (mi)-opioidnih receptora i kronična primjena dovodi do ovisnosti opioidnog tipa. Ispitivanja na životinjama, kao i kliničko iskustvo, pokazali su da buprenorfin može izazvati ovisnost, no znatno nižeg stupnja od punog agonista, npr. morfija.

Ne preporučuje se nagli prekid terapije, jer on može uzrokovati sindrom ustezanja od lijeka koji može imati odgođeni nastup.

Hepatitis i jetreni događaji

Slučajevi akutnog oštećenja jetre prijavljeni su u ovisnika o opioidima u kliničkim ispitivanjima kao i u prijavama nuspojava nakon stavljanja lijeka u promet. Poremećaji su se kretali u rasponu od prolaznih asimptomatskih povišenja jetrenih transaminaza do pojedinačnih prikaza slučajeva zatajenja jetre, nekroze jetre, hepatorenalnog sindroma, hepatične encefalopatije i smrti. U mnogim slučajevima, prisutnost postojećih mitohondrijskih oštećenja (genetskih bolesti, abnormalnosti jetrenih enzima, infekcije virusom hepatitisa B ili C, alkoholizma, anoreksije, uz istovremenu primjenu drugih potencijalno hepatotoksičnih lijekova) i aktualna intravenska uporaba sredstava ovisnosti mogli su prouzročiti ove promjene ili im doprinijeti. Spomenuti čimbenici moraju se uzeti u obzir prije propisivanja buprenorfina/naloksona kao i tijekom samog liječenja. Kad se sumnja na jetreni događaj, potrebna su daljnja biološka i etiološka ispitivanja. Ovisno o nalazima, može se prekinuti davanje lijeka, ali uz oprez, tako da se spriječi nastanak simptoma ustezanja od lijeka i povrat na zlouporabu lijeka. Ako se nastavi s liječenjem, treba pažljivo pratiti funkciju jetre.

Izazivanje sindroma ustezanja od opioida

Pri započinjanju terapije buprenorfinom/naloksonom, liječnik mora biti svjestan parcijalnog agonističkog profila buprenorfina te da on može izazvati simptome ustezanja od lijeka u bolesnika ovisnih o opioidima, osobito ako se primijeni nakon manje od 6 sati od posljednje uporabe heroina ili drugog kratkodjelujućeg opioida, ili ako se primijeni nakon manje od 24 sata od posljednje doze metadona. Bolesnike treba strogo pratiti tijekom razdoblja prelaska s buprenorfina ili metadona na buprenorfin/nalokson s obzirom na prijavljene simptome ustezanja. Da bi se izbjeglo izazivanje simptoma ustezanja od opioida, uvođenje buprenorfina/naloksona treba se poduzeti nakon očitih objektivnih simptoma ustezanja od lijeka (vidjeti dio 4.2).

Simptomi ustezanja od lijeka također mogu biti povezani sa suboptimalnim doziranjem.

Oštećenje jetrene funkcije

Učinci oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku buprenorfina i naloksona procijenjeni su u ispitivanju nakon stavljanja lijeka u promet. I buprenorfin i nalokson opsežno se metaboliziraju u jetri i ustanovljeno je da su razine i buprenorfina i naloksona u plazmi više u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem jetrene funkcije u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Bolesnici moraju biti pod nadzorom zbog znakova i simptoma ustezanja od opioida, toksičnosti ili predoziranja uzrokovanih povišenom razinom naloksona i/ili buprenorfina.

Prije početka terapije preporučuje se provesti i dokumentirati osnovne pretrage funkcije jetre i status s obzirom na virusni hepatitis. Rizik od oštećenja jetrene funkcije veći je u bolesnika koji su pozitivni na virusni hepatitis, koji istodobno uzimaju više lijekova (vidjeti dio 4.5) i/ili imaju disfunkciju jetre. Preporučuje se redovito praćenje funkcije jetre (vidjeti dio 4.4).

Buprenorfin/nalokson mora se primjenjivati s oprezom u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2). U bolesnika s teškim oštećenjem jetre primjena buprenorfina/naloksona je kontraindicirana.

Oštećenje bubrežne funkcije

Eliminacija bubrezima može biti produljena, jer se 30% primijenjene doze eliminira putem bubrega. U bolesnika sa zatajenjem bubrega nakupljaju se metaboliti buprenorfina. Preporučuje se oprez prilikom doziranja bolesnika s teškim oštećenjima bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

CYP 3A4 inhibitori

Lijekovi koji inhibiraju enzim CYP3A4 mogu dovesti do povišenih koncentracija buprenorfina, zbog čega može biti potrebno sniziti dozu buprenorfina/naloksona. U bolesnika koji već dobivaju CYP3A4 inhibitore potrebno je pažljivo titrirati dozu buprenorfina/naloksona, jer snižena doza može biti dostatna u ovih bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Učinci skupine lijekova

Opioidi mogu uzrokovati ortostatsku hipotenziju u ambulantnih bolesnika.

Opioidi mogu povisiti tlak cerebrospinalne tekućine što može uzrokovati napadaje, stoga je opioide potrebno koristiti uz oprez u bolesnika s ozljedom glave, intrakranijalnim lezijama, u drugim okolnostima u kojima bi cerebrospinalni tlak mogao biti povišen ili u bolesnika s napadajima u anamnezi.

Opioide je potrebno koristiti uz oprez u bolesnika s hipotenzijom, hipertrofijom prostate ili stenozom uretre.

Mioza potaknuta opioidima, promjene u razini svijesti ili promjene u percepciji boli kao simptoma bolesti mogu utjecati na procjenu bolesnika ili zasjeniti dijagnozu ili klinički tijek prateće bolesti.

Opioide je potrebno koristiti uz oprez u bolesnika s miksedemom, hipotireozom ili insuficijencijom adrenalnog korteksa (npr. Addisonova bolest).

Opioidi povećavaju intrakoledohalni tlak i stoga ih je potrebno koristiti uz oprez u bolesnika s disfunkcijom bilijarnog trakta.

Opioide je potrebno koristiti uz oprez u starijih i oslabljenih bolesnika.

Na temelju iskustva s morfijem, istovremena primjena inhibitora monoaminooksidaze (MAOI) može pojačati učinke opioida (vidjeti dio 4.5).

Pedijatrijska populacija

Primjena u adolescenata (u dobi od 15 do <18)

Zbog nedostatka podataka u adolescenata (u dobi od 15 do <18), bolesnike u ovoj dobnj skupini treba pomnije pratiti tijekom liječenja.

Pomoćne tvari

Bulnexo sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Buprenorfin/nalokson ne smije se uzimati zajedno s:

- Alkoholnim pićima ili lijekovima koji sadrže alkohol, jer alkohol pojačava sedativni učinak buprenorfina (vidjeti dio 4.7).

Bulnexo treba primjenjivati uz oprez kod istodobne primjene s:

- Sedativima kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi: istodobna primjena opioida i lijekova sa sedativnim učinkom kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresornog učinka na SŽS. Dozu i trajanje istodobne primjene sedativa treba ograničiti (vidjeti dio 4.4). Bolesnike se mora upozoriti na to da je iznimno opasno samovoljno uzimati benzodiazepine koji im nisu propisani dok uzimaju ovaj lijek, a također ih treba upozoriti da uzimaju benzodiazepine zajedno s ovim lijekom isključivo prema uputama svoga liječnika (vidjeti dio 4.4).
- Drugim depresorima središnjeg živčanog sustava, drugim derivatima opioida (npr. metadon, analgetici i antitusici), određenim antidepresivima, sedativnim antagonistima H₁-receptora, barbituratima, drugim anksioliticima koji nisu benzodiazepini, neurolepticima, klonidinom i klonidinu sličnim tvarima; ove kombinacije povećavaju depresiju središnjeg živčanog sustava. Smanjena razina pozornosti može biti opasna pri upravljanju vozilima i strojevima;
- Nadalje, kad se puni agonist opioida primjenjuje u bolesnika koji primaju buprenorfin/nalokson, možda će biti teško postići dostatnu analgeziju. Stoga postoji

moгуćnost predoziranja punim agonistom, naroćito kad se pokušavaju poništiti učinci parcijalnog agonista buprenorfina ili kad su razine buprenorfina u plazmi u opadanju;

- Serotonergičkim lijekovima kao što su inhibitori MAO, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) ili triciklički antidepressivi zbog povećanja rizika od serotoninskog sindroma, koji je stanje potencijalno opasno po život (vidjeti dio 4.4).
- Naltrekson i nalmefen su antagonisti opioida koji mogu blokirati farmakološke učinke buprenorfina. Njihova istodobna primjena za vrijeme lijećenja buprenorfinom/naloksonom je kontraindicirana zbog potencijalno opasnih interakcija koje bi mogle naglo uzrokovati duge i intenzivne simptome ustezanja od opioida (vidjeti dio 4.3);
- Inhibitorima CYP3A4: ispitivanje interakcija buprenorfina s ketokonazolom (jaki inhibitor CYP3A4) rezultiralo je povećanjem C_{max} (za 50 %) i AUC-a (površine ispod krivulje) (za 70 %) buprenorfina, i u manjoj mjeri, norbuprenorfina. Bolesnike koji primaju Bulnexo treba pažljivo nadzirati, jer u njih će možda biti potrebno sniziti dozu lijeka ako se kombinira s jakim inhibitorima CYP3A4 (npr. s inhibitorima proteaze, kao što su ritonavir, nelfinavir ili indinavir ili s azolnim antimikoticima poput ketokonazola ili itrakonazola, ili s makrolidnim antibioticima);
- Induktorima CYP3A4: istodobna primjena induktora CYP3A4 s buprenorfinom može sniziti koncentraciju buprenorfina u plazmi te potencijalno rezultirati suboptimalnim lijećenjem ovisnosti o opioidima buprenorfinom. Kod istodobne primjene induktora (npr. fenobarbitala, karbamazepina, fenitoina, rifampicina) preporučuje se pažljivo nadziranje bolesnika koji primaju buprenorfin/nalokson. U skladu s tim potrebno je prilagoditi dozu buprenorfina ili induktora CYP3A4;
- Na temelju iskustva s morfijem, istodobna primjena inhibitora monoaminooksidaze (MAOI) može pojačati učinke opioida.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni buprenorfina/naloksona u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Pred kraj trudnoće, buprenorfin može izazvati respiratornu depresiju u novorođenčeta, čak i nakon kratkog razdoblja primjene. Dugoročna primjena buprenorfina u zadnjem tromjesečju trudnoće može izazvati sindrom ustezanja u novorođenčeta (npr. hipertoniju, neonatalni tremor, neonatalnu agitaciju, mioklonus ili konvulzije). Sindrom se obično pojavi s odgodom od nekoliko sati do nekoliko dana nakon rođenja.

Zbog dugog poluvijeka buprenorfina, na kraju trudnoće trebala bi se razmotriti mogućnost praćenja neonatalnog razvoja kroz nekoliko dana, a radi sprječavanja rizika od depresije disanja ili sindroma ustezanja u novorođenčeta.

Nadalje, uporabu buprenorfina/naloksona tijekom trudnoće trebao bi odobriti liječnik. Buprenorfin/nalokson bi za vrijeme trudnoće trebalo koristiti isključivo ako potencijalna korist nadmašuje potencijalnu opasnost po fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se nalokson u majčino mlijeko. Buprenorfin i njegovi metaboliti se izlučuju u majčino mlijeko. U štakora je pronađeno da buprenorfin inhibira laktaciju. Stoga dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom Bulnexo.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazala su smanjenje plodnosti ženki pri izloženosti visokim dozama (sistemska izloženost > 2,4 puta od izloženosti ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi od 24 mg buprenorfina, na temelju AUC-a). Vidjeti dio 5.3.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Buprenorfin/nalokson malo do umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rad sa strojevima kad se primjenjuje u bolesnika ovisnih o opioidima. Ovaj lijek može izazvati omamljenost, omaglicu ili umanjiti sposobnost razmišljanja, osobito tijekom početka liječenja i prilagodbe doze. Ako se uzima zajedno s alkoholom ili depresorima središnjeg živčanog sustava, učinak će vjerojatno biti naglašeniji (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Bolesnike treba upozoriti da buprenorfin/nalokson može negativno utjecati na njihovu sposobnost upravljanja vozilima i rada s opasnim strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave vezane uz liječenje, zabilježene tijekom ključnih kliničkih ispitivanja su konstipacija i simptomi obično povezani s ustezanjem od lijeka (npr. nesаница, glavobolja, mučnina, hiperhidroza i bol). Ozbiljnim su smatrane neke prijave o epileptičkim napadajima, povraćanju, proljevu i povišenim vrijednostima rezultata testova funkcije jetre.

Tablični popis nuspojava

Tablica 1. sažima nuspojave zabilježene tijekom ključnih kliničkih ispitivanja u kojima su 342 od 472 bolesnika (72,5%) prijavila nuspojave i nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet.

Učestalost mogućih nuspojava navedenih u nastavku definirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1.: Nuspojave vezane uz liječenje, prijavljene u kliničkim ispitivanjima i nuspojave zabilježene nakon stavljanja buprenorfina/naloksona u promet

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
<i>Infekcije i infestacije</i>		Influenca Infekcija Faringitis Rinitis	Infekcija mokraćnih puteva Vaginalna infekcija	
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>			Anemija Leukocitoza Leukopenija Limfadenopatija	

			Trombocitopenija	
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>			Preosjetljivost	Anafilaktički šok
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>			Smanjeni apetit Hiperglikemija Hiperlipidemija Hipoglikemija	
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	Nesanica	Anksioznost Depresija Smanjeni libido Nervoza Abnormalno razmišljanje	Neuobičajeni snovi Agitacija Apatija Depersonalizacija Ovisnost o lijeku Euforično raspoloženje Hostilnost	Halucinacije
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Glavobolja	Migrena Omaglica Hipertonija Parestezije Somnolencija	Amnezija Hiperkinezija Napadaji Poremećaj govora Tremor	Hepatična encefalopatija Sinkopa
<i>Poremećaji oka</i>		Ambliopija Poremećaj suzenja	Konjunktivitis Mioza	
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>				Vrtoglavica
<i>Srčani poremećaji</i>			Angina pectoris Bradikardija Infarkt miokarda Palpitacije Tahikardija	
<i>Krvožilni poremećaji</i>		Hipertenzija Vazodilatacija	Hipotenzija	Ortostatska hipotenzija
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</i>		Kašalj	Astma Dispneja Zijevanje	Bronhospazam Respiratorna depresija
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Konstipacija Mučnina	Bol u abdomenu Dijareja Dispepsija Flatulencija Povraćanje	Ulceracije u ustima Promjena boje jezika	

<i>Poremećaji jetre i žuči</i>				Hepatitis Akutni hepatitis Žutica Hepatična nekroza Hepatorenalni sindrom
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Hiperhidroza	Pruritus Osip Urtikarija	Akne Alopecija Eksfolijativni dermatitis Suha koža Izraslina na koži	Angioedem
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>		Bol u leđima Artralgijska Spazmi mišića Mialgijska	Artritis	
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>		Abnormalnosti urina	Albuminurija Dizurija Hematurija Nefrolitijaza Retencija urina	
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>		Eretilna disfunkcija	Amenoreja Poremećaj ejakulacije Menoragija Metroragija	
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Sindrom ustezanja	Astenija Bol u prsištu Zimica Pireksija Malaksalost Bol Periferni edem	Hipotermija	Neonatalni sindrom ustezanja
<i>Pretrage</i>		Promijenjeni nalazi testova funkcije jetre Smanjena tjelesna težina	Povišene vrijednosti kreatinina u krvi	Povišene vrijednosti transaminaza
<i>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>		Ozljeda	Toplinski udar	

Opis odabranih nuspojava

U slučajevima pogrešne, intravenske, uporabe lijeka, neke nuspojave su prije povezane s činom pogrešne upotrebe, nego s lijekom i uključivale su lokalne reakcije, ponekad septičke (apsces, celulitis), i potencijalno ozbiljan akutni hepatitis te druge infekcije kao što su pneumonija, endokarditis (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika s izraženom ovisnosti o lijeku, početna primjena buprenorfina može uzrokovati sindrom ustezanja od lijeka sličan onom uzrokovanom primjenom naloksona (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Depresija disanja kao rezultat depresije središnjeg živčanog sustava je glavni simptom zbog kojeg je potrebna intervencija u slučaju predoziranja jer može dovesti do respiratornog aresta i smrti. Znakovi predoziranja također mogu uključivati somnolenciju, ambliopiju, miozu, hipotenziju, mučninu, povraćanje i/ili poremećaje govora.

Postupanje

Potrebno je primijeniti opće suportivne mjere, uključujući strogu kontrolu respiratornog i kardijalnog statusa bolesnika. Treba provesti simptomatsko liječenje respiratorne depresije i standardne mjere intenzivne njege. Potrebno je osigurati prohodnost dišnih puteva te asistiranje ili kontrolirano disanje. Bolesnika treba premjestiti na odjel gdje postoji kompletna oprema za oživljavanje.

Ako bolesnik povraća, mora se spriječiti aspiracija povraćanog sadržaja.

Preporučuje se uporaba antagonist opioida (tj. naloksona), usprkos umjerenom učinku koji taj antagonist može imati u otklanjanju respiratornih simptoma predoziranja buprenorfinom, u usporedbi s njegovim učincima na potpune agoniste opioida.

U slučaju korištenja naloksona, treba uzeti u obzir dugotrajnost djelovanja buprenorfina prilikom određivanja trajanja liječenja i liječničkog nadzora potrebnih da bi se otklonili učinci predoziranja. Nalokson se može eliminirati brže od buprenorfina zbog čega bi se mogli vratiti prethodno kontrolirani simptomi predoziranja buprenorfinom, stoga bi kontinuirana infuzija mogla biti potrebna. Ako infuzija nije moguća, možda će biti potrebno ponovljeno doziranje naloksona. Daljnju brzinu intravenske infuzije trebalo bi titrirati prema reakciji bolesnika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi koji djeluju na živčani sustav; lijekovi za liječenje ovisnosti.

ATK oznaka: N07BC51.

Mehanizam djelovanja

Buprenorfin je parcijalni agonist/antagonist opioida koji se veže na μ i κ (kappa) opioidne receptore u mozgu. Njegova aktivnost u održavanju liječenja ovisnosti o opioidima pripisuje se njegovom sporom reverzibilnom vezanju na μ -opioidne receptore što, tijekom duljeg razdoblja, može minimalizirati potrebu ovisnika za sredstvom ovisnosti.

U ispitivanjima kliničke farmakologije primijećeni su opioidni agonistički “učinci plafona” u osoba ovisnih o opioidima.

Nalokson je antagonist μ -opioidnih receptora. Kad se primjenjuje peroralno ili sublingvalno u uobičajenim dozama u bolesnika u fazi ustezanja od opioida, nalokson pokazuje mali ili nikakav farmakološki učinak zbog toga što se gotovo potpuno metabolizira pri prvom prolasku kroz jetru. Međutim, kad ga intravenski primjenjuju osobe ovisne o opioidima, prisutnost naloksona u lijeku Bulnexo izaziva izrazite učinke opioidnog antagonista i ustezanja od opioida, što odvraća osobe od intravenske zlouporabe.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Podaci o djelotvornosti i sigurnosti buprenorfina/naloksona prvenstveno su dobiveni iz jednogodišnjeg kliničkog ispitivanja, koje se sastojalo od četverotjedne randomizirane dvostruko slijepo usporedbe buprenorfina/naloksona, buprenorfina i placeba nakon čega je slijedilo 48 tjedana ispitivanja sigurnosti primjene buprenorfina/naloksona. U ovom ispitivanju, 326 ispitanika ovisnih o heroinu randomizirano je na 16 mg/dan buprenorfina/naloksona, 16 mg/dan buprenorfina, ili placebo. Za ispitanike randomizirane u jednu od dvije skupine koje su primale djelatnu tvar, doziranje je započelo s 8 mg buprenorfina prvog dana, a drugog dana ispitanici su dobili 16 mg (dvaput po 8 mg) buprenorfina. Trećeg dana, ispitanici randomizirani u skupinu koja će dobivati buprenorfin/nalokson prebačeni su na kombiniranu tabletu. Ispitanici su se svakodnevno javljali u kliniku (od ponedjeljka do petka) radi procjena doziranja i djelotvornosti liječenja. Potrebna doza za vikend izdavana im je za uzimanje kod kuće. Primarna usporedba u ispitivanju bila je procjena djelotvornosti buprenorfina i buprenorfina/naloksona naspram placeba. Postotak uzoraka urina uzorkovanih tri puta tjedno koji su bili negativni na opioide izvan ispitivanja, bio je statistički veći za buprenorfin/nalokson u usporedbi s placebom ($p < 0,0001$), i za buprenorfin u usporedbi s placebom ($p < 0,0001$).

U dvostruko slijepom i s dvostrukim placebom kontroliranom ispitivanju u paralelnim skupinama, u kojem se uspoređivala etanolna otopina buprenorfina s aktivnom kontrolom punog agonista, 162 ispitanika su randomizirana dobivati sublingvalno 8 mg/dan etanolne otopine buprenorfina (doza koja je ugrubo usporediva s dozom od 12 mg/dan buprenorfina/naloksona), ili dvije relativno niske doze aktivne kontrole, od kojih je jedna bila dovoljno niska da služi kao alternativa placebo, tijekom 3 do 10 dana faze uvođenja, 16 tjedana faze održavanja i 7 tjedana faze detoksikacije. Do trećeg dana buprenorfin je titriran do doze održavanja; doze aktivnih kontrola titrirale su se postupnije. Na temelju broja ispitanika koji su ostali na liječenju i postotka uzoraka urina prikupljenih tri puta tjedno i negativnih na opioide izvan ispitivanja, buprenorfin se pokazao učinkovitijim u zadržavanju heroinskih ovisnika na liječenju i u smanjivanju njihove uporabe opioida za vrijeme liječenja, nego nisko dozirana aktivna kontrola. Učinkovitost buprenorfina u dozi od 8 mg/dan bila je slična onoj aktivne kontrole s umjerenom dozom, iako ekvivalencija nije dokazana.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Buprenorfin

Apsorpcija:

Kad se uzima peroralno, buprenorfin se metabolizira pri prvom prolasku N-dealkilacijom i konjugacijom s glukuronskom kiselinom u tankom crijevu i jetri. Zbog toga je primjena ovog lijeka peroralnim putem neprikladna.

Vršne koncentracije u plazmi postižu se 90 minuta nakon sublingvalne primjene. Razine buprenorfina u plazmi povećale su se s povećanjem sublingvalne doze buprenorfina/naloksona. I C_{max} i AUC buprenorfina povećali su se s povišenjem doze (u rasponu od 4-16 mg), iako povećanje nije bilo proporcionalno dozi, nego manje.

Tablica 2. Srednje vrijednosti farmakokinetičkih parametara buprenorfina

Farmakokinetički parametar	buprenorfin/nalokson 4 mg	buprenorfin/nalokson 8 mg	buprenorfin/nalokson 16 mg
C _{max} ng/ml	1,84 (39)	3,0 (51)	5,95 (38)
AUC ₀₋₄₈ sat ng/ml	12,52 (35)	20,22 (43)	34,89 (33)

Tablica 3. Promjene farmakokinetičkih parametara pri sublingvalnoj ili bukalnoj primjeni buprenorfin/nalokson filma u usporedbi s buprenorfin/nalokson sublingvalnim tabletama

Doziranje	Farmakokinetički parametar	Povećanje buprenorfina			Farmakokinetički parametar	Povećanje naloksona		
		Usporedba sublingv. filma i sublingv. tablete	Usporedba bukalnog filma i sublingv. tablete	Usporedba bukalnog filma i sublingv. filma		Usporedba sublingv. filma i sublingv. tablete	Usporedba bukalnog filma i sublingv. tablete	Usporedba bukalnog filma i sublingv. filma
1 × 2 mg/0,5 mg	C _{max}	22 %	25 %	-	C _{max}	-	-	-
	AUC _{0-last}	-	19 %	-	AUC _{0-last}	-	-	-
2 × 2 mg/0,5 mg	C _{max}	-	21 %	21 %	C _{max}	-	17 %	21 %
	AUC _{0-last}	-	23 %	16 %	AUC _{0-last}	-	22 %	24 %
1 × 8 mg/2 mg	C _{max}	28 %	34 %	-	C _{max}	41 %	54 %	-
	AUC _{0-last}	20 %	25 %	-	AUC _{0-last}	30 %	43 %	-
1 × 12 mg/3 mg	C _{max}	37 %	47 %	-	C _{max}	57 %	72 %	9 %
	AUC _{0-last}	21 %	29 %	-	AUC _{0-last}	45 %	57 %	-
1 × 8 mg/2 mg plus 2 × 2 mg/0,5 mg	C _{max}	-	27 %	13 %	C _{max}	17 %	38 %	19 %
	AUC _{0-last}	-	23 %	-	AUC _{0-last}	-	30 %	19 %

Napomena 1. ‘-’ označava da nema promjene kada su intervali pouzdanosti od 90 % za omjere geometrijskih sredina vrijednosti C_{max} i AUC_{0-last} unutar granice od 80 % do 125 %.

Napomena 2. Nema podataka za film jačine 4 mg/1 mg; on je po sastavu proporcionalan filmu jačine 2 mg/0,5 mg i po veličini je jednak filmu jačine 2 × 2 mg/0,5 mg.

Distribucija

Nakon apsorpcije buprenorfina slijedi faza brze distribucije (poluvrijeme distribucije od 2 do 5 sati).

Buprenorfin je izrazito lipofilan zbog čega brzo prodire kroz krvno-moždanu barijeru.

Približno je 96 % buprenorfina vezano na proteine, prvenstveno na alfa-globulin i beta-globulin.

Biotransformacija

Buprenorfin se metabolizira prvenstveno N-dealkilacijom u jetri putem mikrosomalnih enzima CYP3A4. Ishodišna molekula i primarni dealkilirani metabolit norbuprenorfin kasnije se

metaboliziraju glukuronidacijom. Norbuprenorfin se veže za receptore opioida *in vitro*, međutim, nije poznato pridonosi li norbuprenofin ukupnom učinku buprenorfina/naloksona.

Eliminacija

Eliminacija buprenorfina je dvo- ili tro-eksponencijalna i ima srednji poluvijek u plazmi od 32 sata. Buprenorfin se nakon izlučivanja glukurokonjugiranih metabolita putem žuči izlučuje stolicom (~70 %), dok se ostatak (~30 %) izlučuje urinom.

Linearnost/nelinearnost

Vrijednosti C_{max} i AUC buprenorfina povećavaju se linearno s povećanjem doze (u rasponu od 4 do 16 mg), iako to povećanje nije izravno proporcionalno dozi.

Nalokson

Apsorpcija i distribucija

Nakon sublingvalne primjene buprenorfina/naloksona, koncentracije naloksona u plazmi su niske i brzo se smanjuju. Srednje vrijednosti vršnih koncentracija naloksona u plazmi bile su preniske da bi se procijenila proporcionalnost dozi.

Utvrđeno je da nalokson ne utječe na farmakokinetiku buprenorfina, a slične koncentracije buprenorfina u plazmi postižu se i sublingvalnim tabletama buprenorfina i buprenorfin/nalokson sublingvalnim filmom.

Distribucija

Približno 45 % naloksona veže se za proteine, prvenstveno za albumin.

Biotransformacija

Nalokson se metabolizira u jetri, prvenstveno glukuronidacijom, a izlučuje se urinom. Izravnom glukuronidacijom naloksona nastaje nalokson 3-glukuronid, a dolazi i do N-dealkilacije i redukcije 6-okso skupine.

Eliminacija

Nalokson se izlučuje urinom, a srednja vrijednost poluvijeka eliminacije iz plazme iznosi od 0,9 do 9 sati.

Posebne populacije

Starije osobe

Nema dostupnih podataka o farmakokinetici u starijih bolesnika.

Oštećenje bubrežne funkcije

Eliminacija putem bubrega ima relativno malu ulogu (~30 %) u ukupnom klirensu buprenorfina/naloksona. Nije potrebna prilagodba doze vezano uz funkciju bubrega, ali se preporučuje oprez kad se doza primjenjuje u osoba s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje jetrene funkcije

Učinak oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku buprenorfina i naloksona procijenjen je u postmarketinškom ispitivanju.

Tablica 4, sažeto prikazuje rezultate kliničkog ispitivanja u kojemu je izloženost buprenorfinu i naloksonu utvrđena nakon primjene buprenorfin/nalokson sublingvalne tablete od 2,0 mg/0,5 mg u zdravih ispitanika i onih s različitim stupnjevima oštećenja jetrene funkcije.

Tablica 4. Utjecaj oštećenja funkcije jetre na farmakokinetičke parametre buprenorfina i naloksona nakon primjene buprenorfina/naloksona (relativna promjena u odnosu na zdrave ispitanike)

PK parametar	Blago oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh stupanj A) (n=9)	Umjereno oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh stupanj B) (n=8)	Teško oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh stupanj C) (n=8)
Buprenorfin			
C _{max}	Povećanje od 1,2-puta	Povećanje od 1,1 puta	Povećanje od 1,7 puta
AUC _{last}	Slično kontrolnoj skupini	Povećanje od 1,6 puta	Povećanje od 2,8 puta
Nalokson			
C _{max}	Slično kontrolnoj skupini	Povećanje od 2,7 puta	Povećanje od 11,3 puta
AUC _{last}	Povećanje od 0,2 puta	Povećanje od 3,2	Povećanje od 14,0 puta

Sveukupno, izloženost buprenorfinu u plazmi povećana je približno 3 puta, a izloženost naloksonu u plazmi povećana je 14 puta u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kombinacija buprenorfina i naloksona ispitivana je u ispitivanjima akutne toksičnosti i toksičnosti ponovljenih doza u životinja (do 90 dana u štakora). Nije primijećeno sinergističko pojačanje toksičnosti. Neželjeni učinci temeljili su se na poznatom farmakološkom djelovanju opioidnih agonista i/ili antagonističkih tvari.

Kombinacija (4:1) buprenorfinoklorida i naloksonoklorida nije imala mutagene učinke u ispitivanju mutagenosti na bakterijama (Amesov test) i nije bila klastogenična u citogenetičkom ispitivanju *in vitro* na ljudskim limfocitima ili u intravenskom mikronukleusnom testu u štakora.

Ispitivanja utjecaja na reprodukciju u štakora pokazala su da peroralno primijenjeni buprenorfin i nalokson (u omjeru 1:1) imaju letalne učinke na embrije štakora pri svim maternalno toksičnim dozama. Najniža ispitivana doza kojoj su štakori bili izloženi odgovarala je umnošcima od 1x izloženosti za buprenorfin i 5x za nalokson pri maksimalnoj terapijskoj dozi za ljude izračunate na temelju mg/m². Nije primijećena razvojna toksičnost u kunića pri maternalno toksičnim dozama. Nadalje, nije primijećeno teratogeno djelovanje ni u štakora, niti u kunića. Nije provedeno peripostnatalno ispitivanje s kombinacijom buprenorfin/nalokson; međutim, peroralna primjena visokih doza buprenorfina u ženki tijekom gestacije i laktacije rezultirala je otežanim okotom (vjerojatno posljedica sedativnog učinka buprenorfina), visokim neonatalnim mortalitetom i blago odgođenim razvojem nekih neuroloških funkcija (refleks uspravljanja i reakcija trzanja) u novorođenih štakora.

Davanjem buprenorfina/naloksona zajedno s hranom u štakora pri dozi od 500 ppm ili višoj smanjila se plodnost, što se pokazalo smanjenjem stopa začeća u ženki štakora. Davanje buprenorfina s hranom u dozi od 100 ppm (procijenjena izloženost odgovara onoj od oko 2,4x vrijednosti za buprenorfin pri dozi za ljude od 24 mg buprenorfina/naloksona na temelju AUC-a, a razine naloksona u plazmi bile su ispod granice detekcije u štakora) nije imala nikakvih štetnih učinaka na plodnost u ženki.

Ispitivanje kancerogenosti buprenorfina/naloksona provedeno je na štakorima s dozama od 7 mg/kg/dan, 30 mg/kg/dan i 120 mg/kg/dan, pri čemu je procijenjena izloženost bila od 3 do 75 puta viša u odnosu na dnevnu sublingvalnu dozu u ljudi od 16 mg izračunatu na temelju mg/m². Statistički

značajno povečanje incidencije benignih adenoma intersticijskih (Leydigovih) stanica testisa primijećeno je u svim doznim skupinama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
manitol (E421)
kukuruzni škrob
povidon K 30
citratna kiselina, bezvodna
natrijev citrat
aroma limete
aroma limuna
acesulfamkalij
natrijev stearilfumarat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju, radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister djeljiv na jedinične doze sa sigurnosnom zaštitom za djecu:
poliamid/aluminij/PVC/aluminij/PET.

Veličine pakiranja: 7 tableta i 28 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alkaloid – INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana – Črnuče, Slovenija

Tel: +386 1 300 42 90
Fax: +386 1 300 42 91
e-mail: info@alkaloid.si

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-396897658

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. listopada 2017.

Datum obnove odobrenja: 14. lipnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

05. srpnja 2024.