

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Bulnexo 8 mg/2 mg podjezične tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena podjezična tableta vsebuje 8 mg buprenorfina (v obliki klorida) in 2 mg naloksona (v obliki klorid dihidrata).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena podjezična tableta vsebuje 109,37 mg laktoze (v obliki monohidrata).
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

podjezična tableta

Bela do skoraj bela, okrogla, bikonveksna, neobložena tableta, s premerom 10,5 mm, z oznako »N8« na eni strani in logom »↑« na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Nadomestno zdravljenje odvisnosti od opioidov v okviru medicinskega, socialnega in psihološkega zdravljenja. Namen sestavine nalokson je odvrčanje od intravenske zlorabe.

Zdravilo Bulnexo je indicirano pri odraslih in mladostnikih, starejših od 15 let, ki so privolili v zdravljenje svoje odvisnosti.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora potekati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem odvisnosti od opiatov oz. zasvojenosti z opiaty.

Previdnostni ukrepi pred indukcijo

Pred začetkom zdravljenja je treba oceniti vrsto opioidne odvisnosti (tj. dolgotrajno ali kratkotrajno delujoči opioid), čas od zadnje uporabe opioidov in stopnjo odvisnosti od opioidov. Da ne bi sprožili odtegnitvenih simptomov, se sme uvesti zdravljenje z buprenorfinom/naloksonom ali samo z buprenorfinom šele, ko se pojavijo objektivni in jasni znaki odtegnitve (kot na primer število točk, ki nakazuje blago do zmerno odtegnitev na uradni klinični lestvici odtegnitve od opioidov [COWS – Clinical Opioid Withdrawal Scale]).

- Bolnikom, ki so odvisni od heroína ali kratkotrajno delujočih opioidov, je treba prvi odmerek buprenorfina/naloksona dati, ko se pojavijo znaki odtegnitve, vendar ne manj kot 6 ur po tem, ko bolnik uporabi zadnji odmerek opioidov.
- Pri bolnikih, ki prejemaajo metadon, je treba odmerek metadona zmanjšati na največ 30 mg/dan

pred začetkom zdravljenja z buprenorfinom/naloksonom. Ob začetku zdravljenja z buprenorfinom/naloksonom je treba upoštevati dolgo razpolovno dobo metadona. Prvi odmerek buprenorfina/naloksone je treba vzeti šele, ko se pojavijo simptomi odtegnitve, vendar ne manj kot 24 ur po tem, ko je bolnik nazadnje uporabil odmerek metadona. Buprenorfin lahko sproži simptome odtegnitve pri bolnikih, ki so odvisni od metadona.

Odmerjanje

Začetek zdravljenja (indukcija)

Priporočeni začetni odmerek pri odraslih in mladostnikih, starejših od 15 let, je 4 mg/1 mg in se ga lahko ponavlja do največjega odmerka 12 mg/3 mg na 1. dan, da se kar najbolj zmanjša pretirane odtegnitvene simptome in zadrži bolnika v postopku zdravljenja.

Med začetkom zdravljenja se priporoča vsakodnevno nadzorovanje odmerjanja, da se zagotovi pravilna namestitvev odmerka pod jezik in se opazuje odziv bolnika na zdravljenje, kar pripomore k učinkovitemu prilagajanju odmerka kliničnemu učinku.

Stabilizacija odmerka in vzdrževalno zdravljenje

Po uvedbi zdravljenja na prvi dan je treba bolnika hitro stabilizirati na ustreznem vzdrževalnem odmerku s titriranjem, da se doseže odmerek, ki zadrži bolnika v postopku zdravljenja in zmanjša učinke odtegnitve opioidov. Prilagajanje odmerka se vodi s ponovnim ocenjevanjem bolnikovega kliničnega in psihološkega stanja. Največji enkratni dnevni odmerek ne sme preseči 24 mg buprenorfina.

Med vzdrževalnim zdravljenjem bo mogoče potrebno občasno ponovno stabilizirati bolnika na nov vzdrževalni odmerek kot odziv na spreminjajoče se bolnikove potrebe.

Manj kot dnevno odmerjanje

Ko je dosežena zadovoljiva stabilizacija, se lahko pogostnost odmerjanja zdravila Bulnexo zmanjša na odmerjanje vsak drugi dan z dvakratnim individualno prilagojenim dnevnim odmerkom. Tako lahko bolnik, ki je stabiliziran za prejemanje dnevnega odmerka v količini 8 mg/2 mg, prejme 16 mg/4 mg vsak drug dan, pri tem pa vmesne dni ne sme prejeti odmerka. Pri nekaterih bolnikih se lahko po zadovoljivi stabilizaciji zmanjša pogostnost odmerjanja zdravila Bulnexo na 3-krat tedensko (na primer ponedeljek, sredo in petek). Odmerka zdravila v ponedeljek in sredo morata biti dvakrat večja od individualno prilagojenega dnevnega odmerka, odmerek v petek pa trikrat večji od individualno prilagojenega dnevnega odmerka, na vmesne dni pa bolnik ne sme prejeti nobenega odmerka. Vendar odmerek na kateri koli posamezen dan ne sme presegati 24 mg. Ta režim odmerjanja morda ne bo primeren za bolnike, ki potrebujejo prilagojen dnevni odmerek > 8 mg/dan.

Medicinska odtegnitev

Ko se pri bolniku doseže zadovoljivo stabilizacijo, se lahko, če se bolnik strinja, odmerek počasi zmanjša na nižji vzdrževalni odmerek; v nekaterih ugodnih primerih se lahko zdravljenje prekine. Razpoložljivost podjezičnih tablet v jakostih po 2 mg/0,5 mg in 8 mg/2 mg omogoča prilagajanje odmerka z manjšanjem količine zdravila. Pri bolnikih, ki morda potrebujejo manjši odmerek buprenorfina, se lahko uporabi podjezično tableto buprenorfina v jakosti 0,4 mg. Zaradi morebitnega relapsa je po medicinski odtegnitvi potrebno spremljati bolnike.

Prehod med buprenorfinom in buprenorfinom/naloksonom

Pri podjezični uporabi imata buprenorfin/nalokson in buprenorfin podobne klinične učinke in sta zamenljiva. Vendar se morata pred prehodom med buprenorfinom/naloksonom in buprenorfinom zdravnik, ki predpisuje zdravilo, in bolnik strinjati glede zamenjave, bolnika pa je treba spremljati za primer, da bi se pojavila potreba po ponovni prilagoditvi odmerka.

Prehod med podjezično tableto in filmom (kadar je to primerno)

Bolniki, ki prehajajo med podjezičnimi tabletami zdravila Bulnexo in filmom z

buprenorfinom/naloksonom, morajo začeti z istim odmerkom novega zdravila, kot so prej jemali prejšnjega. Utegnejo pa biti pri prehajanju med zdraviloma potrebne prilagoditve odmerjanja. Zaradi potencialno večje relativne biološke uporabnosti filma z buprenorfinom/naloksonom kot podjezičnih tablet z buprenorfinom/naloksonom je treba bolnike, ki prehajajo s podjezičnih tablet na film, spremljati glede prevelikega odmerjanja. Tiste, ki prehajajo s filma na podjezične tablete, je treba spremljati glede odtegnitve in drugih znakov premajhnega odmerjanja. V kliničnih študijah se ni vselej dosledno izkazalo, da bi bila farmakokinetika filma z buprenorfinom/naloksonom podobna ustreznim jakostim odmerjanja podjezičnih tablet z buprenorfinom/naloksonom, pa tudi kombinacij (glejte poglavje 5.2). Če bolnik prehaja med filmom z buprenorfinom/naloksonom in podjezičnimi tabletami z buprenorfinom/naloksonom, ga je treba spremljati za primer, če se pojavi potreba po ponovni prilagoditvi odmerka. Kombiniranje različnih oblik zdravila ali menjavanje med filmom in podjezičnimi tabletami se ne priporoča.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Varnost in učinkovitost buprenorfina/naloksone pri bolnikih, starejših od 65 let, nista bili dokazani. Priporočil o odmerjanju ni mogoče podati.

Okvara jeter

Ker je lahko farmakokinetika buprenorfina/naloksone pri bolnikih z okvaro jeter spremenjena, se pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter priporoča nižje začetne odmerke in previdno prilagajanje odmerka. Buprenorfin/nalokson je kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Okvara ledvic

Spreminjanje odmerka buprenorfina/naloksone pri bolnikih z okvaro ledvic ni potrebno. Pri odmerjanju pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je priporočljiva previdnost (očistek kreatinina < 30 ml/min) (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost buprenorfina/naloksone pri otrocih, mlajših od 15 let, nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Zdravniki morajo bolnike opozoriti, da je podjezični način uporabe edini učinkovit in varen način uporabe tega zdravila (glejte poglavje 4.4). Tableto je treba namestiti pod jezik, kjer se mora popolnoma raztopiti. Dokler se tableta popolnoma ne raztopi, bolnik ne sme pogoltniti ali zaužiti hrane oziroma pijače.

Odmerek je lahko sestavljen iz več tablet zdravila Bulnexo različnih jakosti, ki jih je mogoče vzeti naenkrat ali v dveh delih; drugi del je treba vzeti neposredno za tem, ko se prvi del raztopi.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Huda respiratorna insuficienca.

Huda okvara jeter.

Akutni alkoholizem ali *delirium tremens*.

Sočasna uporaba opioidnih antagonistov (naltreksona, nalmefena) za zdravljenje odvisnosti od alkohola ali opioidov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Napačna uporaba, zloraba in preusmeritev uporabe

Buprenorfin se lahko uporablja napačno ali zlorablja podobno kot druge opioide, zakonite ali nezakonite. Nekatera tveganja, ki se pojavijo zaradi napačne uporabe in zlorabe, vključujejo preveliko odmerjanje, širjenje virusnih ali lokaliziranih in sistemskih okužb, ki se prenašajo s krvjo, respiratorno depresijo in okvaro jeter. Zloraba buprenorfina, ki je ne zagreši ciljni bolnik, pač pa druga oseba, predstavlja dodatno tveganje za nove, od drog odvisne posameznike, ki uporabljajo buprenorfin kot primarno učinkovino za zlorabo. Do zlorabe lahko pride, če zdravilo za nezakonito uporabo razpečuje neposredno ciljni bolnik ali pa če ni zavarovano pred krajo.

Neoptimalno zdravljenje z buprenorfinom/naloksonom lahko spodbudi napačno uporabo zdravila pri bolniku, kar povzroči preveliko odmerjanje ali opustitev zdravljenja. Bolnik, ki ne prejema zadostnih odmerkov buprenorfina/naloksona, lahko ob nenadzorovanih simptomih odtegnitve še naprej zlorablja opioide, alkohol ali druge sedative-hipnotike, kot so benzodiazepini.

Za zmanjšanje tveganja napačne uporabe, zlorabe in preusmeritve uporabe morajo biti pri predpisovanju in razdeljevanju buprenorfina upoštevani ustrezni previdnostni ukrepi, kot so izogibanje predpisovanja večjih količin zdravila za daljše obdobje (za več izdaj zdravila) v zgodnjih fazah zdravljenja in naročanje bolnika na ponovne obiske s kliničnim spremljanjem, ki je primerno potrebam bolnika.

Kombiniranje buprenorfina z naloksonom v zdravilu Bulnexo je namenjeno preprečevanju napačne uporabe in zlorabe buprenorfina. Intravenska ali intranazalna napačna uporaba zdravila Bulnexo je manj verjetna od napačne uporabe samega buprenorfina, ker nalokson v tem zdravilu lahko sproži odtegnitev učinka pri bolnikih, ki so odvisni od heroína, metadona ali drugih opioidnih sredstev.

Motnje dihanja med spanjem

Opioidi lahko povzročijo motnje dihanja med spanjem, vključno s centralno apnejo med spanjem (CSA – central sleep apnoea) in hipoksemijo v spanju. Uporaba opioidov povečuje tveganje za CSA v odvisnosti od odmerka. Pri bolnikih, ki imajo CSA, razmislite o zmanjšanju skupnega odmerka opioidov.

Respiratorna depresija

Poročali so o številnih primerih smrti, še zlasti pri uporabi buprenorfina v kombinaciji z benzodiazepini (glejte poglavje 4.5) ali kadar se buprenorfin ni uporabljal v skladu z navodili za predpisovanje. O smrti so poročali tudi v povezavi s sočasnim jemanjem buprenorfina in drugih depresivov, kot so alkohol ali drugi opioidi. Če se buprenorfin daje osebam, ki niso odvisne od opioidov in ki niso razvile tolerance na učinke opioidov, se lahko pojavi potencialno smrtna respiratorna depresija.

To zdravilo je treba uporabljati previdno pri bolnikih z astmo ali respiratorno insuficienco (na primer kronično obstruktivno pljučno boleznijo, pljučnim srcem, zmanjšanim respiratornim rezervnim volumnom, hipoksijo, hiperkapnijo, že obstoječo respiratorno depresijo ali kifoskoliozo [ukrivljenost hrbtenice, ki lahko povzroča težko dihanje]).

Če buprenorfin/nalokson nenamerno ali namerno zaužijejo otroci ali druge osebe, ki niso odvisniki, lahko povzroči hudo in potencialno smrtno respiratorno depresijo. Bolnike je treba posvariti, naj pretisni omet shranjujejo na varnem mestu in ga nikoli ne odpirajo vnaprej, da naj zdravilo shranjujejo zunaj dosega otrok in drugih članov gospodinjstva ter da naj zdravila ne jemljejo v prisotnosti otrok. V primeru nenamernega zaužitja ali suma na zaužitje je treba nemudoma poklicati nujno medicinsko pomoč.

Depresija centralnega živčnega sistema

Buprenorfin/nalokson lahko povzroča zaspanost, še zlasti pri jemanju skupaj z alkoholom ali depresivi centralnega živčnega sistema (kot so benzodiazepini, anksiolitiki, sedativi ali hipnotiki) (glejte poglavji 4.5 in 4.7).

Tveganje pri sočasni uporabi sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila

Sočasna uporaba buprenorfina/naloksona in sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali sorodna

zdravila, lahko povzroči sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt. Zaradi teh tveganj mora biti sočasno predpisovanje sedativnih zdravil omejeno le na bolnike, pri katerih ni drugih možnosti zdravljenja. Če je sprejeta odločitev za sočasno predpisovanje buprenorfina/naloksona in sedativnih zdravil, je treba uporabiti najmanjši še učinkovit odmerek sedativnih zdravil, trajanje zdravljenja pa mora biti čim krajše.

Bolnike je treba pozorno spremljati glede znakov in simptomov respiratorne depresije in sedacije. S tega vidika se močno priporoča seznanitev bolnikov in njihovih skrbnikov s temi simptomi (glejte poglavje 4.5).

Serotoninski sindrom

Sočasna uporaba zdravila Bulnexo in drugih serotoninergičnih učinkovin, kot so zaviralci MAO, selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI), zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) ali triciklični antidepresivi, lahko povzroči serotoninski sindrom, možno življenjsko nevarno stanje (glejte poglavje 4.5).

Če je sočasno zdravljenje z drugimi serotoninergičnimi učinkovinami klinično upravičeno, se svetuje skrbno opazovanje bolnika, zlasti med začetkom zdravljenja in povečanjem odmerka.

Simptomi serotoninskega sindroma lahko vključujejo spremembe duševnega stanja, avtonomno nestabilnost, nevromuskulatorne motnje in/ali gastrointestinalne simptome.

Če obstaja sum na serotoninski sindrom, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja, odvisno od resnosti simptomov.

Odvisnost

Buprenorfin je delni agonist μ (mi)-opioidnega receptorja in kronična uporaba povzroča opioidni tip odvisnosti. Študije na živalih kot tudi klinične izkušnje so dokazale, da buprenorfin lahko povzroči odvisnost, ki pa ni tako močna kot pri polnih agonistih, npr. morfinu.

Nenadna prekinitve zdravljenja ni priporočljiva, ker lahko povzroči odtegnitveni sindrom, ki se lahko pojavi z zamikom.

Hepatitis in hepatični dogodki

Pri zasvojenosti z opiodi so poročali o primerih akutnih okvar jeter, tako v kliničnih preskušanjih kot v poročilih o neželenih učinkih v obdobju trženja zdravila. Spekter abnormalnih izvidov se giblje od prehodnega asimptomatskega zvišanja jetrnih transaminaz do poročil o primerih odpovedi jeter, jetrne nekroze, hepatorealnega sindroma, hepatične encefalopatije in smrti. V mnogih primerih lahko to povzročajo ali k temu prispevajo že obstoječe okvare mitohondrijev (genetska bolezen, abnormalnosti jetrnih encimov, okužba z virusom hepatitisa B ali C, zloraba alkohola, anoreksija, sočasna uporaba drugih morebitno hepatotoksičnih zdravil) in sočasna uporaba drog za injiciranje. Te osnovne dejavnike je treba upoštevati pred predpisovanjem buprenorfina/naloksona in med zdravljenjem.

Če sumite na jetrni dogodek, je potrebno nadaljnje biološko in etiološko ovrednotenje. Odvisno od ugotovitev lahko zdravnik previdno prekine z uporabo zdravila, tako da ne povzroči sindroma odtegnitve in prepreči povratek bolnika k uporabi nezakonitih drog. Če se bo zdravljenje nadaljevalo, je potrebno spremljanje delovanja jeter.

Povzročitev sindroma opioidne odtegnitve

Ob začetku zdravljenja z buprenorfinom/naloksonom mora zdravnik poznati profil delnega agonista buprenorfina in se zavedati dejstva, da lahko povzroči odtegnitveni sindrom pri bolnikih, odvisnih od opiodov, še posebej če se ga da manj kot 6 ur po zadnji uporabi heroina ali kratkotrajno delujočega opioda, ali če se ga da manj kot 24 ur po zadnjem odmerku metadona. Bolnika je treba med obdobjem prehoda iz buprenorfina ali metadona na buprenorfin/nalokson skrbno spremljati, saj so poročali o pojavu simptomov odtegnitve. Za preprečitev odtegnitvenega sindroma je uvajanje zdravljenja z buprenorfinom/naloksonom potrebno izvesti, ko so opazni objektivni znaki odtegnitve (glejte poglavje 4.2).

Simptomi odtegnitve so lahko povezani tudi z nezadostnim odmerjanjem.

Okvara jeter

Učinki okvare jeter na farmakokinetiko buprenorfina in naloksona so bili ocenjeni v študiji v obdobju trženja zdravila. Tako buprenorfin kot nalokson se v veliki meri presnavljata v jetrih in ugotovili so, da je plazemska raven obeh, buprenorfina in naloksona, višja pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro jeter kot pri zdravih osebah. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov opioidnega odtegnitvenega sindroma, toksičnosti ali prekomernega odmerjanja zaradi zvišane ravni naloksona in/ali buprenorfina.

Pred začetkom zdravljenja je priporočljivo izvesti izhodiščne teste delovanja jeter in testiranje na virusne okužbe s hepatitisom. Pri bolnikih, ki so pozitivni na virusni hepatitis, se sočasno zdravijo z drugimi zdravili (glejte poglavje 4.5) in/ali pri bolnikih s slabšim delovanjem jeter obstaja večje tveganje za okvaro jeter. Priporoča se redno spremljanje delovanja jeter (glejte poglavje 4.4).

Buprenorfin/nalokson je treba uporabljati previdno pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (glejte poglavji 4.3 in 5.2). Pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter je uporaba buprenorfina/naloksona kontraindicirana.

Okvara ledvic

Izločanje skozi ledvice se lahko podaljša, ker se 30 % danega odmerka izloči preko ledvic. Pri bolnikih z odpovedjo ledvic se presnovki buprenorfina kopičijo. Pri odmerjanju pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je priporočljiva previdnost (očistek kreatinina < 30 ml/min) (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Zaviralci encima CYP 3A4

Zdravila, ki zavirajo encim CYP3A4, lahko povzročijo povečane koncentracije buprenorfina. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka buprenorfina/naloksona. Pri bolnikih, ki se že zdravijo z zaviralci CYP3A4, je treba odmerek buprenorfina/naloksona previdno prilagajati, ker pri teh bolnikih lahko zadostuje že manjši odmerek (glejte poglavje 4.5).

Učinki skupine, ki ji pripada zdravilo

Opioidi lahko povzročijo ortostatsko hipotenzijo pri ambulantnih bolnikih.

Opioidi lahko povečajo tlak cerebrospinalne tekočine, kar lahko povzroči epileptične napade, zato jih je treba uporabljati previdno pri bolnikih s poškodbami glave, intrakranialnimi lezijami in drugimi stanji, ki lahko privedejo do povečanja tlaka cerebrospinalne tekočine, ali pri bolnikih z epileptičnimi napadi v anamnezi.

Pri uporabi opioidov pri bolnikih s hipotenzijo, hipertrofijo prostate ali uretralno stenozo je potrebna previdnost.

Mioza, povzročena z opioidi, spremembe v stopnji zavesti ali spremembe v občutenju bolečine kot simptom bolezni lahko vplivajo na oceno bolnika ali otežijo diagnozo oziroma zakrijejo klinični potek sočasne bolezni.

Pri uporabi opioidov pri bolnikih z miksedemom, hipotiroidizmom ali adrenokortikalno insuficienco (na primer Addisonova bolezen) je potrebna previdnost.

Opioidi dokazano povečujejo intraholedohalni tlak, zato je potrebna previdnost pri njihovi uporabi pri bolnikih z nepravilnim delovanjem biliarnega trakta.

Pri dajanju opioidov starejšim ali oslabeлим bolnikom je potrebna previdnost.

Na podlagi izkušenj z morfinom lahko sočasna uporaba zaviralcev monoaminooksidaze (MAOI) poveča učinke opioidov (glejte poglavje 4.5).

Pediatrična populacija

Uporaba pri mladostnikih (starih od 15 do < 18 let)

Zaradi pomanjkanja podatkov o uporabi pri mladostnikih (starih od 15 do < 18 let) je treba bolnike v tej starostni skupini med zdravljenjem natančneje spremljati.

Pomožne snovi

Zdravilo Bulnexo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Buprenorfina/naloksona se ne sme jemati skupaj z:

- Alkoholnimi pijačami ali zdravili, ki vsebujejo alkohol, ker alkohol okrepi sedativni učinek buprenorfina (glejte poglavje 4.7).

Zdravilo Bulnexo je treba uporabljati previdno pri sočasni uporabi s/z:

- Sedativi, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila. Sočasna uporaba opioidov s sedativnimi zdravili, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, poveča tveganje za sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt zaradi aditivnega zaviralnega učinka na centralni živčni sistem. Odmerek in trajanje sočasne uporabe sedativnih zdravil morata biti omejena (glejte poglavje 4.4). Bolnike je treba opozoriti, da je med jemanjem tega zdravila skrajno nevarno, če sami jemljejo benzodiazepine, ki jih ni predpisal zdravnik. Opozoriti jih je treba tudi, naj uporabljajo benzodiazepine sočasno s tem zdravilom samo v skladu z navodili svojega zdravnika (glejte poglavje 4.4).
- Gabapentinoidi (gabapentin in pregabalin), saj lahko povzroči respiratorno depresijo, hipotenzijo, globoko sedacijo, komo ali smrt (glejte poglavje 4.4).
- Drugimi zaviralci centralnega živčnega sistema, drugimi opioidnimi derivati (npr. metadonom, analgetiki in antitusiki), nekaterimi antidepresivi, sedativnimi antagonist receptorja H_1 , barbiturati, anksiolitiki, ki niso benzodiazepini, nevroleptiki, klonidinom in z njim povezanimi snovmi, saj te kombinacije povečajo depresijo centralnega živčnega sistema. Zaradi zmanjšane pozornosti lahko postaneta nevarni tudi vožnja ali upravljanje strojev.
- Poleg tega je pri bolnikih, ki jemljejo buprenorfin/nalokson in prejemajo polne opioidne agoniste, težko doseči zadostno analgezijo. Posledično obstaja možnost prevelikega odmerjanja polnih agonistov, še zlasti če želimo preseči delne agonistične učinke buprenorfina ali kadar se plazemske koncentracije buprenorfina zmanjšujejo.
- Serotoninergičnimi zdravili, kot so zaviralci MAO, selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI), zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) ali triciklični antidepresivi, saj se poveča tveganje za serotoninški sindrom, ki je lahko življenjsko nevarno stanje (glejte poglavje 4.4).
- Naltrekson in nalmeffen sta opioidna antagonist, ki lahko blokirata farmakološke učinke buprenorfina. Zaradi potencialno nevarne interakcije, ki lahko sproži pojav dolgotrajnih in intenzivnih simptomov odtegnitve od opioidov (glejte poglavje 4.3), je sočasno jemanje med zdravljenjem z buprenorfinom/naloksonom kontraindicirano.
- Zaviralci CYP3A4: v študiji medsebojnega delovanja buprenorfina s ketokonazolom (močnim zaviralcem encima CYP3A4) je prišlo do povečanja vrednosti C_{max} in AUC (površina pod

krivuljo) za buprenorfin (približno 50 % in 70 %, v istem zaporedju) ter v manjši meri za norbuprenorfin. Bolnike, ki prejemajo zdravilo Bulnexo, je treba pozorno spremljati, saj bo morda pri njih potrebno zmanjšati odmerke, če se kombinira z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. zaviralci proteaze, kot so ritonavir, nelfinavir ali indinavir, ali azolski antimiotiki, kot sta ketokonazol ali itrakonazol, makrolidni antibiotiki).

- Induktorji CYP3A4: sočasna uporaba induktorjev CYP3A4 in buprenorfina lahko zmanjša plazemsko koncentracijo buprenorfina, zaradi česar lahko pride do neoptimalnega zdravljenja odvisnosti od opioidov z buprenorfinom. Če bolniki sočasno z buprenorfinom/naloksonom prejemajo induktorje (npr. fenobarbital, karbamazepin, fenitoin, rifampicin), jih je treba pozorno spremljati. Morda bo potrebna ustrezna prilagoditev odmerka buprenorfina ali induktorja CYP3A4.
- Izkušnje z morfinom kažejo, da sočasna uporaba zaviralcev monoaminooksidaze (MAOI) lahko poudari učinke opioidov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi buprenorfina/naloksona pri nosečnicah ni oziroma jih je malo. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje pri ljudeh ni znano.

Proti koncu nosečnosti lahko buprenorfin, tudi po kratkotrajni uporabi, inducira respiratorno depresijo pri novorojenčku. Dolgotrajnejša uporaba buprenorfina v zadnjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči odtegnitveni sindrom pri novorojenčku (npr. hipertonijo, neonatalni tremor, neonatalno agitacijo, mioklonus ali konvulzije). Sindrom se na splošno pojavi z zamikom več ur ali več dni po rojstvu.

Zaradi dolgega razpolovnega časa buprenorfina je treba ob koncu nosečnosti razmisliti o nekajdnevem spremljanju novorojenčkov, da se prepreči tveganje za respiratorno depresijo ali odtegnitveni sindrom pri novorojenčkih.

Zdravnik mora poleg tega ovrednotiti uporabo buprenorfina/naloksona med nosečnostjo. Buprenorfin/nalokson se lahko med nosečnostjo uporablja le, če potencialne koristi pretehtajo potencialno tveganje za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se nalokson izloča v materino mleko. Buprenorfin in njegovi presnovki se izločajo v materino mleko. Ugotovili so, da buprenorfin pri podganah zavira laktacijo. Zato je treba med zdravljenjem z zdravilom Bulnexo prenehati z dojenjem.

Plodnost

Študije na živalih so pokazale zmanjšanje plodnosti pri samicah ob velikih odmerkih (sistemska izpostavljenost > 2,4-krat večja kot izpostavljenost pri ljudeh ob največjem priporočenem odmerku, ki znaša 24 mg buprenorfina na podlagi vrednosti AUC). Glejte poglavje 5.3.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Buprenorfin/nalokson ima blag do zmerno močan vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, če se ga daje bolnikom, ki so odvisni od opioidov. To zdravilo lahko povzroča zaspanost, omotico ali oteženo razmišljanje, še posebej na začetku zdravljenja in v obdobju prilagajanja odmerkov. Če se zdravilo jemlje skupaj z alkoholom ali zaviralci centralnega živčnega sistema, bo učinek verjetno bolj izrazit (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Bolniki morajo biti previdni pri vožnji ali upravljanju nevarnih strojev, ker lahko buprenorfin/nalokson

neugodno vpliva na njihovo sposobnost delovanja pri takih dejavnostih.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Z zdravljenjem najpogostejše povezani neželeni učinki, o katerih so poročali med glavnimi kliničnimi študijami, so bili zaprtost in simptomi, ki so običajno povezani z odtegnitvijo drog (npr. nespečnost, glavobol, navzea, hiperhidroza in bolečina). Nekatera poročila o epileptičnih napadih, bruhanju, driski in povečanih vrednostih testov delovanja jeter so bila ocenjena kot resna.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Preglednica 1 podaja povzetek neželenih učinkov, o katerih so poročali v glavnih kliničnih preskušanjih, v katerih je o njih poročalo 342 od 472 bolnikov (72,5 %), in neželenih učinkih, o katerih so poročali v obdobju trženja zdravila.

Pogostnost spodaj naštetih možnih neželenih učinkov je opredeljena po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Z zdravljenjem povezani neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih in po prihodu buprenorfina/naloksona na trg

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>		gripa, okužba, faringitis, rinitis	okužba sečil, vaginalna okužba	
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>			anemija, levkocitoza, levkopenija, limfadenopatija, trombocitopenija	
<i>Bolezni imunskega sistema</i>			preobčutljivost	anafilaktični šok
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>			zmanjšan apetit, hiperglikemija, hiperlipidemija, hipoglikemija	
<i>Psihiatrične motnje</i>	nespečnost	anksioznost, depresija, zmanjšanje libida, živčnost, neobičajne misli	nenavadne sanje, razburjenost, apatija, depersonalizacija, odvisnost od drog, evforično razpoloženje, sovražnost	halucinacije
<i>Bolezni živčevja</i>	glavobol	migrena, omotica, hipertonija, parestezija, somnolenca	amnezija, hiperkinezija, epileptični napadi, motnje govora, tremor	hepatična encefalopatija, sinkopa
<i>Očesne bolezni</i>		ambliopija, motnje solznih žlez	konjunktivitis, mioza	
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>				vrtočlavica

<i>Srčne bolezni</i>			angina pectoris, bradikardija, miokardni infarkt, palpitacije, tahikardija	
<i>Žilne bolezni</i>		hipertenzija, vazodilatacija	hipotenzija	ortostatska hipotenzija
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>		kašelj	astma, dispneja, zehanje	bronhospazem, respiratorna depresija
<i>Bolezni prebavil</i>	zaprtost, navzea	bolečine v trebuhu, diareja, dispepsija, napihjenost, bruhanje	razjede v ustih, obarvanje jezika	zobni karies
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>				hepatitis, akutni hepatitis, zlatenica, nekroza jeter, hepatorenalni sindrom
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	hiperhidroza	pruritus, izpuščaj, urtikarija	akne, alopecija, eksfoliativni dermatitis, suha koža, kožni vozlički	angioedem
<i>Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>		bolečina v hrbtu, artralgija, mišični krči, mialgija	artritis	
<i>Bolezni sečil</i>		nenormalnost urina	albuminurija, dizurija, hematurija, nefrolitiaz, zastoj urina	
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>		erektilna disfunkcija	amenoreja, motnje ejakulacije, menoragija, metroragija	
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	odtegnitveni sindrom	astenija, bolečine v prsih, mrzlica, pireksija, splošno slabo počutje, bolečina, periferni edem	hipotermija	odtegnitveni sindrom pri novorojenčku
<i>Preiskave</i>		nenormalni testi delovanja jeter, zmanjšanje telesne mase	povečana koncentracija kreatinina v krvi	povečane vrednosti transaminaz
<i>Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih</i>		poškodbe	vročinska kap	

Opis izbranih neželenih učinkov

V primerih namerne intravenske napačne uporabe zdravila nekatere neželene reakcije bolj pripisujejo napačni uporabi zdravila kot samemu zdravilu in poročajo o lokalnih reakcijah, ki so včasih septične (absces, celulitis), in potencialno resnem akutnem hepatitisu in drugih okužbah, na primer pljučnici in endokarditisu (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki so znatno zasvojeni z zdravili, lahko začetno dajanje buprenorfina povzroči odtegnitveni sindrom, podoben odtegnitvenemu sindromu, ki je povezan z naloksonom (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

tel.: +386 (0)8 2000 500

faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Respiratorna depresija kot posledica depresije centralnega živčnega sistema je poglavitni simptom, ki zahteva ukrepanje, če pride do prevelikega odmerjanja, saj lahko povzroči zastoj dihanja in smrt. Znaki prevelikega odmerjanja lahko vključujejo tudi somnolenco, ambliopijo, miozo, hipotenzijo, navzeo, bruhanje in/ali motnje govora.

Obvladovanje

Uvesti je treba splošne podporne ukrepe, ki vključujejo pozorno spremljanje stanja dihanja in srčnega utripa bolnika. Uvesti je treba simptomatsko zdravljenje respiratorne depresije in standardno intenzivno nego. Zagotoviti je treba prehodne dihalne poti in asistirano ali nadzorovano ventilacijo. Bolnika je treba pripeljati v okolje, kjer so na voljo vsi pripomočki za oživljanje.

Če bolnik bruha, je treba paziti, da izbljuvka ne vdihne.

Priporočljiva je uporaba opioidnega antagonista (tj. naloksona), kljub njegovemu zmernemu nasprotnemu učinku na dihalne simptome buprenorfina, v primerjavi z njegovimi učinki na polne agoniste opioidnih receptorjev.

Pri uporabi naloksona je treba pri določanju trajanja zdravljenja in zdravniškega nadziranja, potrebnega za preprečitev učinka prevelikega odmerjanja, upoštevati dolgotrajnost delovanja buprenorfina. Nalokson se izloči hitreje kot buprenorfin, zato se lahko znova pojavijo že nadzorovani simptomi prevelikega odmerjanja buprenorfina, zaradi česar bo morda potrebna dolgotrajna infuzija. Če infuzija ni mogoča, bo morda potrebno večkratno odmerjanje naloksona. Nadaljnje hitrosti intravenske infuzije je treba prilagoditi odzivu bolnika.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila z delovanjem na živčevje, zdravila za zdravljenje zasvojenosti; oznaka ATC: N07BC51

Mehanizem delovanja

Buprenorfin je delni agonist/antagonist opioidnih receptorjev, ki se lahko veže na μ in κ (kapa) opioidne receptorje v možganih. Učinkovanje buprenorfina pri opioidnem vzdrževalnem zdravljenju se pripisuje njegovim počasi reverzibilnim lastnostim na μ -opioidnih receptorjih, ki lahko v daljšem obdobju zmanjšajo potrebo po drogah pri odvisnih bolnikih.

V kliničnih farmakoloških študijah so pri osebah, ki so odvisne od opioidov, ugotavljali, da agonistični učinek opioidov doseže plato (angl. ceiling effect).

Nalokson je antagonist μ -opioidnih receptorjev. Ko se ga v običajnih odmerkih peroralno ali podjezično daje bolnikom z opioidno odtegnitvijo, ima nalokson majhen farmakološki učinek ali pa tega učinka sploh ni, ker se skoraj popolnoma presnovi že s presnovo prvega prehoda. Vendar pa prisotnost naloksona v zdravilu Bulnexo pri intravenski uporabi pri osebah, ki so odvisne od opioidov, povzroči znatne antagonistične učinke na opioidnih receptorjih in opioidno odtegnitev, ter tako odvrča od intravenske uporabe.

Klinična učinkovitost in varnost

Podatki o učinkovitosti in varnosti buprenorfina/naloksona so pridobljeni v glavnem iz enoletnih kliničnih preskušanj, ki vključujejo 4-tedensko randomizirano, dvojno slepo primerjavo buprenorfina/naloksona, buprenorfina in placeba, ki ji je sledila 48-tedenska študija varnosti buprenorfina/naloksona. V tem preskusu so 326 odvisnikov od heroina naključno razporedili v skupino, ki je prejela 16 mg buprenorfina/naloksona na dan, skupino, ki je prejela 16 mg buprenorfina na dan, ali skupino, ki je prejela placebo. Za osebe, ki so bile naključno razporejene v katero koli od zdravljenj z učinkovino, se je odmerjanje začelo z 8 mg buprenorfina prvi dan, ki mu je sledilo 16 mg (dvakrat 8 mg) buprenorfina drugi dan. Tretji dan so osebe, ki so bile naključno razporejene v skupino za prejetje buprenorfina/naloksona, prešle na tablete s kombinacijo učinkovin. Osebe so bile vsak dan pregledane na kliniki (od ponedeljka do petka), kjer so jim odmerjali zdravilo in ocenili njegovo učinkovitost. Odmerke za jemanje čez vikend so bolniki vzeli s seboj domov. S primerjavo primarnih študij so ocenili učinkovitost buprenorfina in buprenorfina/naloksona individualno glede na placebo. Odstotek vzorcev urina, ki so jih odvzeli trikrat na teden in so bili negativni na prisotnost opioidov, ki se jih v študiji ni uporabljalo, je bil statistično značilno višji, tako za buprenorfin/nalokson glede na placebo ($p < 0,0001$) kot za buprenorfin glede na placebo ($p < 0,0001$).

V dvojno slepi študiji z dvojnim placebom in vzporednimi skupinami, v kateri so primerjali etanolno raztopino buprenorfina z aktivno kontrolo, ki je vsebovala polni agonist, so randomizirali 162 oseb, ki bi morale prejeti etanolno podjezično raztopino buprenorfina v odmerku 8 mg/dan (odmerek, ki je v grobem primerljiv z odmerkom 12 mg/dan buprenorfina/naloksona) ali dva relativno majhna odmerka aktivne kontrole, od katerih je bil en dovolj majhen, da se ga je lahko uporabljalo kot nadomestek za placebo, v času 3 do 10-dnevne indukcijske faze, 16-tedenske vzdrževalne faze in 7-tedenske detoksifikacijske faze. Buprenorfin so prilagodili na vzdrževalni odmerek do 3. dne; aktivne kontrolne odmerke so titrirali bolj postopoma. Na osnovi vztrajanja pri zdravljenju in odstotka trikrat tedenskih vzorcev urina brez opioidov, ki se jih v študiji ni uporabljalo, so določili, da je bil buprenorfin bolj učinkovit kot majhen odmerek kontrole pri zadrževanju odvisnikov od heroina na zdravljenju in pri zmanjšanju uporabe opioidov med zdravljenjem. Učinkovitost buprenorfina v jakosti 8 mg na dan je bila podobna kot pri srednjem odmerku aktivne kontrole, vendar enakovrednosti niso dokazali.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Buprenorfin

Absorpcija

Buprenorfin pri peroralnem jemanju najprej preide skozi presnovo prvega prehoda z N-dealkilacijo in

glukuronidno konjugacijo v tankem črevesu in jetrih. Peroralna uporaba tega zdravila zato ni primerna.

Najvišje plazemske koncentracije so bile dosežene 90 minut po podjezični uporabi. Plazemske koncentracije buprenorfin so se zviševale z naraščajočim podjezičnim odmerkom buprenorfin/naloksona. Vrednosti C_{max} in AUC buprenorfin sta se povečevali s povečevanjem odmerka (v razponu 4–16 mg), čeprav je bilo povečevanje manjše gledano sorazmerno na odmerek.

Preglednica 2: Povprečni farmakokinetični parametri buprenorfin

Farmakokinetični parametri	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 ura ng/ml	12,52 (35)	20,22 (43)	34,89 (33)

Preglednica 3: Spremembe v farmakokinetičnih parametrih za film z buprenorfinom/naloksonom, dan podjezično ali bukalno, v primerjavi s podjezično tableto z buprenorfinom/naloksonom

Odmerjanje	FK parameter	Zvišanje parametrov buprenorfin			FK parameter	Zvišanje parametrov naloksona		
		podjezični film v primerjavi s podjezično tableto	bukalni film v primerjavi s podjezično tableto	bukalni film v primerjavi s podjezičnim filmom		podjezični film v primerjavi s podjezično tableto	bukalni film v primerjavi s podjezično tableto	bukalni film v primerjavi s podjezičnim filmom
1 × 2 mg/0,5 mg	C_{max}	22 %	25 %	-	C_{max}	-	-	-
	AUC _{0-končni}	-	19 %	-	AUC _{0-končni}	-	-	-
2 × 2 mg/0,5 mg	C_{max}	-	21 %	21 %	C_{max}	-	17 %	21 %
	AUC _{0-končni}	-	23 %	16 %	AUC _{0-končni}	-	22 %	24 %
1 × 8 mg/2 mg	C_{max}	28 %	34 %	-	C_{max}	41 %	54 %	-
	AUC _{0-končni}	20 %	25 %	-	AUC _{0-končni}	30 %	43 %	-
1 × 12 mg/3 mg	C_{max}	37 %	47 %	-	C_{max}	57 %	72 %	9 %
	AUC _{0-končni}	21 %	29 %	-	AUC _{0-končni}	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-končni}	-	23 %	-	AUC _{0-končni}	-	30 %	19 %

Opomba 1: Znak '–' predstavlja ni spremembe, kadar so 90-odstotni intervali zaupanja za geometrična povprečna razmerja vrednosti C_{max} in AUC_{0-končni} znotraj meja 80 % do 125 %.

Opomba 2: Za film jakosti 4 mg/1 mg ni podatkov, po sestavi je sorazmeren filmu jakosti 2 mg/0,5 mg in je enako velik kot film jakosti 2 × 2 mg/0,5 mg.

Porazdelitev

Absorpciji buprenorfin sledi faza hitre porazdelitve (porazdelitveni razpolovni čas je od 2 do 5 ur).

Buprenorfin je zelo lipofilen, kar povzroči hitro prehajanje krvno-možganske pregrade.

Približno 96 % buprenorfin je vezanega na beljakovine, predvsem na alfa in beta globulin.

Biotransformacija

Buprenorfin se presnavlja predvsem preko N-dealkilacije z mikrosomsko CYP3A4 v jetrih. Izhodna molekula in primarni dealkilirani presnovek norbuprenorfin se nato glukuronidirata. Norbuprenorfin se veže na opioidne receptorje *in vitro*; ni pa znano, ali norbuprenorfin prispeva k celotnemu učinku buprenorfin/naloksona.

Izločanje

Izločanje buprenorfin je dvojno ali trikratno eksponentno in ima v plazmi povprečni razpolovni čas 32 ur. Buprenorfin se izloča z blatom (~70 %) prek izločanja glukuronidno konjugiranih presnovkov v žolč, preostanek (~30 %) pa se izloča z urinom.

Linearnost/nelinearnost

Vrednosti $C_{\max}$ in AUC buprenorfina sta se linearno povečali s povečanjem odmerka (v razponu od 4 do 16 mg), čeprav povečanje ni bilo direktno proporcionalno odmerku.

Nalokson

Absorpcija in porazdelitev

Po podjezični uporabi buprenorfina/naloksona so koncentracije naloksona v plazmi nizke in se hitro zmanjšujejo. Srednje najvišje koncentracije naloksona v plazmi so bile prenizke za oceno sorazmernosti odmerka.

Niso ugotovili, da bi nalokson vplival na farmakokinetiko buprenorfina. Tako podjezične tablete z buprenorfinom kot podjezični film z buprenorfinom/naloksonom povzročijo podobne plazemske koncentracije buprenorfina.

Porazdelitev

Približno 45 % naloksona se veže na beljakovine, predvsem na albumin.

Biotransformacija

Nalokson se presnavlja v jetrih, za kar je v glavnem odgovoren proces glukuronidne konjugacije, in se izloča z urinom.

Nalokson se direktno glukuronidira v nalokson 3-glukuronid, vlogo imata tudi N-dealkilacija in redukcija 6-okso skupine.

Izločanje

Nalokson se izloča z urinom, povprečni razpolovni čas izločanja iz plazme je v mejah od 0,9 do 9 ur.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Farmakokinetičnih podatkov za starejše bolnike ni na voljo.

Okvara ledvic

Izločanje skozi ledvice ima relativno majhno vlogo (~30 %) pri celotnem očistku buprenorfina/naloksona. Odmerka na osnovi ledvične funkcije ni potrebno spreminjati, priporoča pa se previdnost pri odmerjanju pri osebah s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 4.3).

Okvara jeter

Učinek okvare jeter na farmakokinetiko buprenorfina in naloksona je bil ocenjen v študiji v obdobju trženja zdravila.

Preglednica 4 povzema rezultate iz kliničnega preskušanja, v katerem je bila določena izpostavljenost buprenorfinu in naloksonu po enkratnem odmerjanju podjezičnih tablet buprenorfina/naloksona 2,0 mg/0,5 mg pri zdravih osebah in pri bolnikih z okvaro jeter.

Preglednica 4: Vpliv okvare jeter na farmakokinetične parametre buprenorfina in naloksona po jemanju buprenorfina/naloksona (sprememba glede na zdrave osebe)			
FK parameter	Blaga okvara jeter (Child-Pugh razred A) (n = 9)	Zmerna okvara jeter (Child-Pugh razred B) (n = 8)	Huda okvara jeter (Child-Pugh razred C) (n = 8)
buprenorfin			
$C_{\max}$	1,2-kratno povečanje	1,1-kratno povečanje	1,7-kratno povečanje
AUC _{končni}	podobno kot kontrola	1,6-kratno povečanje	2,8-kratno povečanje
nalokson			

C _{max}	podobno kot kontrola	2,7-kratno povečanje	11,3-kratno povečanje
AUC _{končni}	0,2-kratno povečanje	3,2-kratno povečanje	14,0-kratno povečanje

Na splošno se je pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter plazemska izpostavljenost buprenorfinu povečala za približno 3-krat, plazemska izpostavljenost naloksonu pa za 14-krat.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kombinacija buprenorfina in naloksona je bila raziskana v študijah toksičnosti pri živalih ob uporabi akutnega in večkratnega odmerka (do 90 dni pri podganah). Sinergijske okrepitve toksičnosti niso opazili. Neželeni učinki so temeljili na znani farmakološki aktivnosti opioidnih agonističnih in/ali antagonističnih snoveh.

Kombinacija (4:1) buprenorfinijevega klorida in naloksonijevega klorida ni bila mutagena pri preskusu bakterijske mutagenosti (Amesov preskus) in ni bila klastogena v citogenetski preiskavi *in vitro* na človeških limfocitih ali v intravenskem preskusu mikronukleusov pri podganah.

Študije razmnoževanja pri peroralnem jemanju buprenorfina:naloksona (razmerje 1:1) so pokazale, da se je embrioletalnost v prisotnosti toksičnosti za mater pojavila pri vseh odmerkih. Najmanjši preiskovani odmerek je ustrežal večkratniku izpostavitve 1-krat za buprenorfin in 5-krat za nalokson pri največjem terapevtskem odmerku za ljudi, izračunanem na osnovi mg/m². Pri kuncih niso opazili nobene razvojne toksičnosti pri odmerkih, ki so bili toksični za mater. Poleg tega niti pri podganah niti kuncih niso opazili teratogenosti. Peri-postnatalne študije z buprenorfinom/naloksonom niso izvedli; vendar pa je imelo peroralno dajanje velikih odmerkov buprenorfina materi med gestacijo in laktacijo za posledico težave pri kotenju (morda kot posledica uspavalnega učinka buprenorfina), visoko neonatalno umrljivost in rahel zastoj v razvoju nekaterih nevroloških funkcij (refleks površinskega vzravnanja in odziv zdrznjenja) pri novorojenih podganah.

Prehransko dajanje buprenorfina/naloksona pri podganah v odmerku 500 ppm ali več je povzročilo zmanjšanje plodnosti, ki je bilo dokazano z zmanjšano pogostnostjo zanositve pri samicah. Prehranski odmerek 100 ppm (ocenjena izpostavitve je približno 2,4-kratna za buprenorfin pri odmerku 24 mg buprenorfina/naloksona za ljudi na osnovi AUC, ravni naloksona v plazmi so bile pri podganah pod mejo zaznavanja) ni imel neželenih učinkov na plodnost samic.

Študijo karcinogenosti z buprenorfinom/naloksonom so izvedli pri podganah v odmerkih 7 mg/kg/dan, 30 mg/kg/dan in 120 mg/kg/dan, z ocenjenim večkratnim faktorjem od 3-krat do 75-krat za izpostavljenost pri ljudeh na osnovi dnevnega podjezičnega odmerka 16 mg, izračunanega na osnovi mg/m². V vseh skupinah, ki so prejemale odmerke, so opazili statistično pomembna povečanja pojavnosti benignega testikularnega adenoma intersticijskih celic (Leydigove celice).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
manitol (E421)
koruzni škrob
povidon K30
citronska kislina
natrijev citrat
aroma limone
aroma limete
kalijev acesulfamat
natrijev stearilfumarat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Za otroke varen, odlepljiv, perforiran deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki iz poliamida/aluminija/PVC/aluminija/PET.

Velikosti pakiranja: 7 x 1 tableta in 28 x 1 tableta.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče
Slovenija
tel.: +386 (0)1 300 42 90
faks: +386 (0)1 300 42 91
e-pošta: info@alkaloid.si

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/18/02429/003-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. 2. 2018

Datum zadnjega podaljšanja: 1. 3. 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

19. 9. 2024