

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Bulnexo 8 mg/2 mg sublingvalne tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna sublingvalna tableta sadrži 8 mg buprenorfina (u obliku buprenorfinklorida) i 2 mg naloksona (u obliku naloksonklorid dihidrata).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna sublingvalna tableta sadrži 109,37 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 10,5 mm s oznakom "N8" 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. Liječenje je namijenjeno za primjenu 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, prvu dozu buprenorfina/naloksona trebaju 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 je jedna do dvije tablete lijeka Bulnexo 2 mg/0,5 mg. Dodatne jedna ili dvije tablete lijeka Bulnexo 2 mg/0,5 mg mogu se primijeniti prvog dana ovisno o potrebama pojedinog bolesnika.

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.

Prilagođavanje doze i terapija održavanja

Nakon uvođenja liječenja 1. dana, bolesnika treba stabilizirati na dozi održavanja tijekom sljedećih nekoliko dana, progresivnim prilagođavanjem doze sukladno kliničkom učinku u pojedinog bolesnika. Doza se titrira u koracima od 2 do 8 mg buprenorfina u skladu s ponovnom procjenom kliničkog i psihološkog stanja bolesnika te ne smije premašiti maksimalnu pojedinačnu dnevnu dozu od 24 mg buprenorfina.

Doziranje rjeđe od jednom dnevno

Nakon što se postigla zadovoljavajuća stabilizacija, učestalost primjene 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 buprenorfina može se dati 16 mg buprenorfina svaki drugi dan, bez primjene lijeka u međuvremenu. U nekih bolesnika učestalost primjene, 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 buprenorfina. Za bolesnike kojima je potrebna titrirana dnevna doza > 8 mg buprenorfina/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. Raspoloživost doza od 2 mg/0,5 mg i 8 mg/2 mg omogućava postupno snižavanje doze. U bolesnika kojima treba niža doza buprenorfina, može se koristiti buprenorfin od 0,4 mg. Bolesnike treba nadzirati nakon ustezanja lijeka od strane liječnika zbog mogućnosti pojave relapsa.

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

Prije početka terapije preporučuje se napraviti i dokumentirati osnovne pretrage funkcije jetre i status virusnog hepatitisa. U bolesnika koji su pozitivni na virusni hepatitis, istodobno koriste druge

lijekove (vidjeti dio 4.5) i/ili onih s postojećim poremećajem funkcije jetre postoji rizik od ubrzanog oštećenja jetre. Preporučuje se redovito praćenje funkcije jetre (vidjeti dio 4.4).

Obje djelatne tvari lijeka Bulnexo, buprenorfin i nalokson, opsežno se metaboliziraju u jetri i utvrđeno je da su njihove izmjerene razine u plazmi više u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem jetre. Bolesnici moraju biti pod nadzorom zbog znakova i simptoma ustezanja od opioida, toksičnosti ili predoziranja uzrokovanih povišenom razinom naloksona i/ili buprenorfina. Nije poznato utječe li oštećenje funkcije jetre na obje djelatne tvari u istoj mjeri.

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.

Doza koja se sastoji od više tableta lijeka Bulnexo različitih jačina može se uzeti istodobno ili u dva podijeljena dijela; 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 zloupotrijebiti na sličan način kao i drugi opiodi, zakoniti ili zabranjeni. Neki rizici pogrešne uporabe i zloupotrijebe lijeka uključuju predoziranje, širenje krvlju prenosivih virusnih ili lokaliziranih i sistemskih infekcija, depresiju disanja i oštećenje jetre.

Zloupotriaba 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, liječnici moraju 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 lijeku Bulnexo može izazvati simptome ustezanja u pojedinaca ovisnih o heroinu, metadonu ili drugim agonistima opioida.

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

Istodobna primjena Bulnexa i sedativnih lijekova, kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi, može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog tih rizika, istodobno propisivanje s tim sedativnim lijekovima treba ograničiti na bolesnike za koje druge mogućnosti liječenja nisu moguće. Ako se donese odluka o istodobnom propisivanju Bulnexa i sedativnih lijekova, potrebno je primijeniti najnižu učinkovitu dozu, a trajanje liječenja treba biti što kraće.

Bolesnike treba pomno pratiti zbog mogućih znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom se pogledu izričito preporučuje informirati bolesnike i njihove njegovatelje kako bi bili upoznati s tim simptomima (vidjeti dio 4.5.).

Poremećaji disanja povezani sa spavanjem

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

Depresija disanja

Smrtni slučajevi zbog respiratorne depresije također su prijavljeni kada se buprenorfin nije rabio u skladu s propisanim uputama te vezano uz istovremenu primjenu 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 sredstva za umirenje, sedativi ili hipnotici) (vidjeti dio 4.5).

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.

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.

Oštećenje jetre

Učinak oštećenja jetre na farmakokinetiku buprenorfina i naloksona procijenjen je u post-marketinškom ispitivanju. S obzirom na to da se buprenorfin i nalokson opsežno metaboliziraju u jetri, njihova izmjerena razina u plazmi bila je viša u bolesnika s umjerenim i teškom oštećenjem jetre nakon primijenjene jednokratne doze. Bolesnici moraju biti pod nadzorom zbog znakova i simptoma ustezanja od opioida, toksičnosti ili predoziranja uzrokovanih povišenom razinom naloksona i/ili buprenorfina. Bulnexo sublingvalne tablete moraju 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 bubrega

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

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

S obzirom na nedostatak podataka u adolescenata (u dobi od 15 do <18), bolesnici ove dobne skupine moraju se pažljivije pratiti tijekom liječenja.

CYP 3A 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).

Opća upozorenja vezana uz primjenu opioida

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 i 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 monoamino oksidaze (MAOI) može pojačati učinke opioida (vidjeti dio 4.5).

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

Bulnexo ne bi trebalo 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:

- lijekovima sa sedativnim učinkom kao što su benzodiazepini i lijekovi srodni benzodiazepinima: istodobna primjena opioida i lijekova sa sedativnim učinkom kao što su benzodiazepini ili lijekovi srodni benzodiazepinima povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresornog učinka na SŽS. Potrebno je ograničiti doze i trajanje istodobne primjene (vidjeti dio 4.4.).
- drugim depresorima središnjeg živčanog sustava, drugim derivatima opioida (npr. metadon, analgetici i antitusici), određenim antidepresivima, sedativnim antagonistima H_1 -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 mogućnost predoziranja punim agonistom, naročito kad se pokušavaju poništiti učinci parcijalnog agonista buprenorfina ili kad su razine buprenorfina u plazmi u opadanju;
- naltrekson i nalmefen su antagonisti opioida koji mogu blokirati farmakološke učinke buprenorfina. Njihova istodobna primjena za vrijeme liječenja 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 liječenjem 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 monoaminoooksidaze (MAOI) može pojačati učinke opioida.
- serotonergičkim lijekovima kao što su inhibitori MAO, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) ili triciklički antidepresivi zbog povećanja rizika od serotoninskog sindroma, koji je stanje potencijalno opasno po život (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka Bulnexo u trudnica. 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 pojavljuje 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 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/naloksone 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>Psijatrijski 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 sredoprsta</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 Artralgija Spazmi mišića Mialgija	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	Hipotermija	Neonatalni sindrom ustezanja (vidjeti dio 4.6)

		Periferni edem		
<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 akutne 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 antagonista 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. Početne doze naloksona mogu iznositi do 2 mg i mogu se ponavljati svakih 2-3 minute do postizanja zadovoljavajuće reakcije, s tim da početna doza ne bi smjela biti viša od 10 mg. 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

Podaci o djelotvornosti i sigurnosti buprenorfina/naloksona prvenstveno su dobiveni iz jednogodišnjeg kliničkog ispitivanja, koje se sastojalo od četverotjedne randomizirane dvostruko slijepa 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 placebo (p < 0,0001), i za buprenorfin u usporedbi s placebo (p < 0,0001).

U dvostruko slijepom i s dvostrukim placebo 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 sublingvalnom primjenom 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.

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)

Distribucija

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

Biotransformacija i eliminacija

Buprenorfin se metabolizira 14-N-dealkiliranjem i glukurokonjugacijom ishodišne molekule i dealkiliranog metabolita. Klinički podaci potvrđuju da je CYP3A4 odgovoran za N-dealkilaciju buprenorfina. N-dealkilbuprenorfin je μ -opioidni agonist sa slabom intrinzičkom aktivnošću.

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

Nalokson

Apsorpcija i distribucija

Nakon intravenske primjene, nalokson se brzo distribuira (poluvrijeme distribucije ~ 4 minute). Nakon peroralne primjene, nalokson se jedva može izmjeriti u plazmi; nakon sublingvalne primjene buprenorfina/naloksona, koncentracije naloksona u plazmi su niske i brzo se smanjuju.

Biotransformacija

Ovaj se lijek metabolizira u jetri, primarno konjugacijom s glukuronskom kiselinom, a izlučuje se urinom. Nalokson ima srednji poluvijek u plazmi od 1,2 sata.

Posebne populacije

Starije osobe

Nema dostupnih podataka o farmakokinetici u starijih bolesnika.

Oštećenje bubrega

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 jetre

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

Tablica 3. objedinjuje rezultate kliničkog ispitivanja u kojem je izloženost nakon primjene jednokratne doze 2,0/0,5 mg sublingvalnih tableta buprenorfin/nalokson određena u zdravih osoba i u osoba s oštećenjem jetre.

Tablica 3. 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) buprenorfinklorida i naloksonklorida 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/m^2 . 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 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, 30 i 120 $\text{mg}/\text{kg}/\text{dan}$, čime su štakori bili izloženi 3 do 75 puta višoj dozi, s obzirom na dnevnu sublingvalnu dozu za ljude od 16 mg izračunatu na temelju mg/m^2 . Statistički značajno povećanje 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-065726451

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. listopada 2017.

Datum obnove odobrenja: 14. lipnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

14. lipnja 2022.