

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

BULNEXO[®]/БУЛНЕКСО 2 mg/0,5 mg или 8 mg/2 mg сублингвални таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

БУЛНЕКСО 2 mg/0,5 mg сублингвални таблети

Една таблета содржи 2 mg бупренорфин (во форма на бупренорфин хидрохлорид) и 0,5 mg налоксон (во форма на налоксон хидрохлорид дихидрат)

Помошни супстанции со потврдено дејство: 27,34 mg лактоза (во форма на лактоза монохидрат).

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) во една таблета, така што би можело да се каже дека е без натриум.

БУЛНЕКСО 8 mg/2 mg сублингвални таблети

Една таблета содржи 8 mg бупренорфин (во форма на бупренорфин хидрохлорид) и 2 mg налоксон (во форма на налоксон хидрохлорид дихидрат).

Помошни супстанции со потврдено дејство: 109,37 mg лактоза (во форма на лактоза монохидрат).

За целосна листа на помошните супстанции видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Сублингвална таблета

БУЛНЕКСО 2 mg/0,5 mg сублингвални таблети

Бели до белузлави, тркалезни, биконвексни, необложени таблети со дијаметар од 6,5 mm. На едната страна на таблетата е втисната ознака „N2“, а на другата страна е втиснат знак стрелка „↑“.

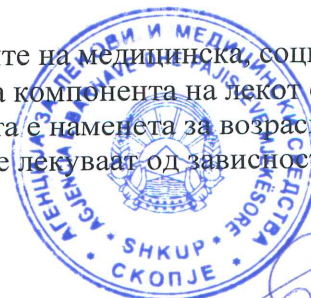
БУЛНЕКСО 8 mg/2 mg сублингвални таблети

Бели до белузлави, тркалезни, биконвексни, необложени таблети со дијаметар од 10,5 mm. На едната страна на таблетата е втисната ознака „N8“, а на другата страна е втиснат знак стрелка „↑“.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Супституциска терапија на зависност од опиоиди во рамките на медицинска, социјална и психолошка терапија. Целта на налоксонот како составна компонента на лекот е одвраќање од интравенска злоупотреба на лекот. Терапијата е наменета за возрасни и за адолесценти постари од 15 години кои се согласиле да се лекуваат од зависност.



[Handwritten signature]

4.2 Дозирање и начин на примена

Терапијата мора да се спроведува под надзор на доктор кој има искуство во лекување зависност од опиоиди.

Мерки на претпазливост коишто треба да се преземат пред почетокот на примената (воведување) на овој лек

Пред да се започне со терапијата треба да се обрне внимание на тоа за кој вид опиоидна зависност се работи (т.е. опиоиди со долготрајно или со краткотрајно дејство), времето поминато од последната употреба на опиоидната супстанција и степенот на зависност од опиоидот. За да се избегне преципитирање на апстиненциска криза, бупренорфин/налуксон или само бупренорфин треба да се воведат (лекувањето да започне) кога објективните и јасни знаци на апстиненциска криза ќе станат евидентни (на пр. резултат на валидираната Клиничка скала за апстинирање од опиоиди - Clinical Opioid Withdrawal Scale (COWS), којшто укажува на лесна до умерена апстиненциска криза).

- **Пациенти зависни од хероин или од опиоиди со краткотрајно дејство:** првата доза бупренорфин/налуксон треба да се земе кога ќе се појават знаци на апстиненциска криза, но не порано од 6 часа од последното земање опиоид.
- **Пациенти што примаат метадон:** пред започнување на терапијата со бупренорфин/налуксон, дозата на метадон треба да се намали на максимум 30 mg на ден. Кога се почнува терапија со бупренорфин/налуксон, треба да се земе предвид долгиот полуживот на метадонот. Првата доза бупренорфин/налуксон треба да се земе само кога ќе се појават знаци на апстиненциска криза, но не порано од 24 часа од последната примена доза метадон. Бупренорфинот може да преципитира појава на симптоми на апстиненциска криза кај пациенти што се зависни од метадон.

Дозирање

Започнување на терапијата (воведување, индукција)

Препорачаната почетна доза за возрасни и за адолесценти на возраст над 15 години е две таблети Булнексод од 2 mg/0,5 mg. Се земаат две таблети Булнексод од 2 mg/0,5 mg како единечна доза, а првиот ден оваа доза може да се повтори до двапати, за да се минимизираат несаканите апстиненциски симптоми и за да се задржи пациентот да не ја прекине терапијата.

Во почетокот на терапијата се препорачува секојдневно да се контролира земањето на лекот, со цел да се осигура правилно сублингуално поставување на таблетата/таблетите и за да се забележи одговорот на пациентот на терапијата, како водич за ефикасност при титрирањето на дозата соодветно на клиничкиот ефект.

Приспособување на дозата и терапија на одржување

По започнувањето со терапијата првиот ден, пациентот брзо треба да се стабилизира на соодветна доза на одржување преку титрирање на дозата, до постигнување доза што ќе го задржи пациентот да не ја прекине терапијата и што ќе ги потисне апстиненциските симптоми од опиоидите. Титрирањето на дозата се врши според повторната процена на клиничката и на психолошката состојба на пациентот и не треба да ја надмине максималната еднократна дневна доза од 24 mg бупренорфин.

За време на терапијата на одржување може да биде потребно пациентот периодично повторно да се стабилизира со нова доза на одржување според неговите потреби.



Дозирање поретко од секој ден

По постигнување задоволителна стабилизација, фреквенцијата на дозирањето може да се намали така што ќе се зема доза двојно поголема од индивидуално титрираната дневна доза, но на секој втор ден. На пример, на пациент кој е стабилизан на дневна доза од 8 mg/2 mg може да му се дава 16 mg/4 mg секој втор ден, без примена на лекот во меѓувреме. Кај некои пациенти, по постигнување задоволителна стабилизација, фреквенцијата на дозирањето може да се намали до 3 пати неделно (на пример, во понеделник, среда и петок). Дозата во понеделник и во среда треба да биде двојно поголема од индивидуално титрираната дневна доза, а дозата во петок треба да биде трипати поголема од индивидуално титрираната дневна доза, без примена на лекот во меѓувреме. Во секој случај, дневната доза не треба да надмине 24 mg бупренорфин. За пациентите на кои им е потребна титрирана дневна доза > 8 mg бупренорфин дневно, овој режим на дозирање може да не е соодветен.

Постепено повлекување на лекот под контрола на доктор

По постигнување задоволителна стабилизација, ако пациентот се согласува, дозата може да се намалува постепено на помала доза на одржување; кај некои поволни случаи, терапијата може и да се прекине. Постојат сублингвални таблети во дози од 2 mg/0,5 mg и 8 mg/2 mg овозможува постепено титрирање до пониски дози. Кај пациенти на кои може да им е потребна пониска доза бупренорфин, може да се користи сублингвална таблета од 0,4 mg бупренорфин. По постепеното повлекување на лекот под контрола на докторот, пациентите треба да се следат поради можноста од враќање на зависноста (релапс).

Преминување од терапија со бупренорфин на терапија со бупренорфин/налуксон
Кога се применуваат сублингвално, бупренорфин и бупренорфин/налуксон имаат слични клинички ефекти и може да се заменат еден со друг; меѓутоа, пред пациентот да се префрли од терапија со бупренорфин/налуксон на терапија со бупренорфин или обратно, и докторот и пациентот треба да се согласат за промената на терапијата, а пациентот треба да се следи во случај да биде потребно повторно приспособување на дозирањето.

Преминување од терапија со сублингвални таблети на терапија со филм-ленти (ако е применливо)

Кај пациентите кај кои терапијата со сублингвални таблети се заменува со терапија со филм-ленти треба да се започне со истата доза што била давана при примената на претходниот медицински производ. Меѓутоа, кога еден медицински производ се заменува со друг, може да биде потребно приспособување на дозата. Поради потенцијално поголемата релативна биорасположливост на филм-лентите во споредба со сублингвалните таблети, пациентите кои се префрлаат од сублингвални таблети на филм-ленти треба да се следат за да не дојде до предозирање. Пациентите што се префрлаат од филм-ленти на сублингвални таблети треба да се следат за апстиненциски симптоми или за други индикации за субдозирање. Во клинички студии, фармакокинетиката на филм-лентите не била конзистентно слична со соодветните јачини на сублингвалните таблети и со комбинациите (видете го делот 5.2). Ако пациентот се префрла од филм-ленти на сублингвални таблети, тој треба да се следи во случај да биде потребно повторно приспособување на дозата. Не се препорачува комбинирање на различни формулации или наизменична примена на филм-ленти и сублингвални таблети.



Посебни популациски групи

Постари пациенти

Безбедноста и ефикасноста на бупренорфин/налуксон кај пациенти над 65-годишна возраст не се утврдени. Не може да се даде препорака за дозирањето.

Нарушување на функцијата на црниот дроб

Бидејќи фармакокинетиката на бупренорфин/налуксон може да биде изменета кај пациенти со нарушување на функцијата на црниот дроб, се препорачуваат пониски почетни дози и внимателна титрација на дозата кај пациенти со лесно до умерено нарушување на функцијата на црниот дроб. Бупренорфин/налуксон е контраиндициран кај пациенти со тешко нарушување на функцијата на црниот дроб (видете ги деловите 4.3 и 5.2).

Нарушување на функцијата на бубрезите

Приспособување на дозата на бупренорфин/налуксон не е потребно кај пациентите со нарушена бубрежна функција. Се препорачува претпазливост при дозирањето кај пациенти со тешко нарушување на функцијата на бубрезите (клиренс на креатининот <30 ml/min) (видете ги деловите 4.4 и 5.2).

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на бупренорфин/налуксон кај деца под 15-годишна возраст не се утврдени. Нема податоци за употребата кај оваа популација.

Начин на примена

Докторот мора да ги предупреди пациентите дека сублингвалниот начин на примена е единствениот ефикасен и безбеден начин на примена на овој лек (видете го делот 4.4). Таблетата треба да се постави и да се држи под јазикот сè додека не се растопи целосно. Пациентите не треба да ја голтаат таблетата или да консумираат храна и пијалаци сè додека таблетата не се растопи целосно.

Кога дозата ја сочинуваат повеќе таблети Булнексон, кои може да бидат со различни јачини, можно е сите таблети да се земат истовремено, поделени во две порции; втората порција треба да се земе веднаш откако ќе се растопи првата.

4.3 Контраиндикации

Преосетливост на активните супстанции или на некоја од помошните состојки на лекот, коишто се наведени во делот 6.1

Тешка респираторна инсуфициенција

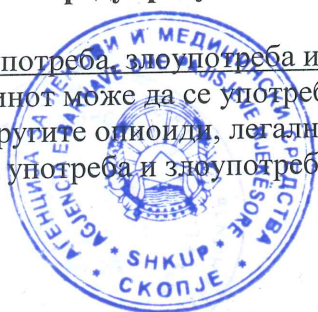
Тешко нарушување на функцијата на црниот дроб

Акутен алкохолизам или *delirium tremens*

Истовремена употреба на опиоидни антагонисти (налтрексон, налмефен) за лекување зависност од алкохол или од опиоиди.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Погрешна употреба, злоупотреба и употреба на лекот за цели за кои не е наменет
Бупренорфинот може да се употребува погрешно или да се злоупотребува на начин сличен со другите опиоиди, легални или нелегални. Некои од ризиците поврзани со погрешната употреба и злоупотреба вклучуваат: предозирање, ширење на крвно-



преносливи вирусни инфекции, локализирани и системски, респираторна депресија и оштетување на црниот дроб. Употребата на бупренорфин од некое друго лице, а не од пациентот за кој е наменет, претставува дополнителен ризик од појава на нови зависници кои користат бупренорфин како примарно средство од кое стануваат зависни. Тоа може да се случи ако самиот пациент го дистрибуира лекот за нелегална употреба или ако лекот не се заштити од кражба.

Субоптималното лекување со бупренорфин/налуксон може да поттикне погрешна употреба на лекот од пациентот, доведувајќи до предозирање или до прекинување на лекувањето. Пациент кој е субдозираан со бупренорфин/налуксон може да реагира на неконтролираните апстиненциски симптоми така што ќе почне самиот да се лекува со опиоиди, алкохол или со други седативи-хипнотици, какви што се бензодиазепините.

За да се минимизира ризикот од погрешна употреба, злоупотреба и употреба на лекот за цели за кои не е наменет, докторите треба да преземат соодветни мерки на претпазливост при препишување и издавање бупренорфин, како, на пример, избегнување препишување повеќекратни издавања во почетната фаза од лекувањето и спроведување прегледи заради следење на пациентот со клинички надзор соодветен за потребата на пациентот.

Комбинирањето на бупренорфинот со налуксон во лекот Булнексо има за цел одвраќање од погрешна употреба и злоупотреба на бупренорфинот. Се смета дека интравенската или интраназалната злоупотреба на Булнексо е помалку веројатна во споредба со лековите што содржат само бупренорфин како активна супстанција, бидејќи налуксонот присутен во лекот Булнексо може да преципитира појава на апстиненциски симптоми кај лица зависни од хероин, метадон или од други опиоидни агонисти.

Нарушувања на дишењето поврзани со спиењето

Опиоидите може да предизвикаат нарушувања на дишењето поврзани со спиењето, вклучувајќи и централна апнеја при спиењето (англ. Central Sleep Apnoea, CSA) и хипоксемија поврзана со спиењето. Употребата на опиоиди го зголемува ризикот од CSA, кој е зависен од дозата. Кај пациенти кај кои се појавила CSA, размислете за намалување на вкупната доза на опиоидот.

Респираторна депресија

Смртни случаи поради респираторна депресија биле забележани кога бупренорфинот не бил употребуван според препишаното и при истовремена употреба на бупренорфин со бензодиазепини (видете го делот 4.5), како и со други депресори, какви што се алкохолот или другите опиоиди. Ако бупренорфин се дава на лица кои се зависни од неопиоидни супстанции и кои не развиле толеранција на опиоидните ефекти, може да се случи потенцијално фатална респираторна депресија.

Овој лек треба да се користи со претпазливост кај пациенти со астма или со респираторна инсуфициенција (на пример, хронична опструктивна белодробна болест, *cop pulmonale*, намалена респираторна резерва, хипоксија, хиперкапнија, постојна респираторна депресија или кифосколиоза (искривување на 'ростот што потенцијално доведува до проблеми со дишењето)).

Бупренорфин/налуксон може да предизвика сериозна, можно и фатална, респираторна



депресија кај деца и кај лица што не се зависници ако го проголтаат случајно или намерно. Пациентите мора да бидат предупредени да го чуваат пакувањето со лекот на безбедно место, никогаш да не го отвораат блистерот предвреме, да го чуваат надвор од дофат на деца и други членови од семејството, исто така и да не го земаат овој лек пред деца. Ако лекот случајно (по грешка) се проголта/употреби или ако постои сомневање за нешто такво, веднаш треба да се побара итна медицинска помош.

Депресија на централниот нервен систем

Бупренорфин/налуксон може да предизвика сонливост, особено кога се користи со алкохол или со депресори на централниот нервен систем (како што се бензодијазепини, транквилизери, седативи или хипнотици) (видете ги деловите 4.5 и 4.7).

Ризик од истовремена употреба на седативи (на пример, бензодијазепини или лекови слични на нив)

Истовремената употреба на бупренорфин/налуксон и на седативи (какви што се бензодијазепините или лековите слични на нив) може да предизвика седација, респираторна депресија, кома и смрт. Поради овие ризици, истовремената употреба на Булнексо и на седативи треба да се практикува само за пациенти кај кои не постојат други начини на лекување. Ако, сепак, докторот одлучи дека треба да употребувате бупренорфин/налуксон истовремено со седативи, треба да се користи најниската ефективна доза и времетраењето на лекувањето треба да биде што е можно пократко.

Пациентите треба да се следат внимателно бидејќи постои можност да се појават знаци и симптоми на респираторна депресија и седација. Затоа се препорачува пациентите и нивните старатели да се информираат да бидат свесни за овие симптоми (видете го делот 4.5).

Серотонински синдром

Истовремената употреба на лекот Булнексо со други серотонинергични супстанции, какви што се инхибиторите на моноаминоксидазата (MAO), селективните инхибитори на повторното преземање на серотонинот (SSRI), инхибиторите на повторното преземање на серотонинот и норепинефрин (SNRI) или трицикличните антидепресиви, може да резултира со серотонински синдром, состојба потенцијално опасна по животот (видете го делот 4.5).

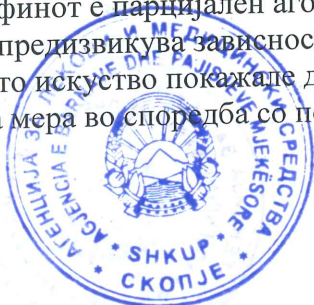
Ако истовремената употреба со други серотонинергични супстанции е клинички оправдана, се препорачува внимателно следење на пациентот, особено при започнување на терапијата и при зголемување на дозата.

Симптомите на серотонинскиот синдром може да вклучуваат: промени во менталниот статус, автономна нестабилност, невромускулни абнормалности и/или гастроинтестинални симптоми.

Ако постои сомневање за серотонински синдром, треба да се земе предвид намалување на дозата или прекинување на терапијата, во зависност од тежината на симптомите.

Зависност

Бупренорфинот е парцијален агонист на μ (ми)-опиоидните рецептори и хронична употреба предизвикува зависност од опиоиден тип. Студии спроведени на животни и клиничкото искуство покажале дека бупренорфинот може да предизвика зависност, но во помала мера во споредба со потполните агонисти, на пр. морфинот.



Не се препорачува нагло прекинување на терапијата бидејќи може да дојде до појава на апстиненциски синдром, кој може да има и одложен почеток.

Хепатитис, хепатални промени

Биле пријавени случаи на акутно хепатално оштетување кај пациенти зависни од опиоиди, во текот на клиничките испитувања, како и во пријавите за несакани дејства во постмаркетиншкиот период. Спектарот на абнормалности се движи од минливи асимптоматски покачувања на хепаталните трансминази до случаи на хепатална инсуфициенција, хепатална некроза, хепаторенален синдром, хепатална енцефалопатија и смрт. Во многу случаи, присуството на постојни митохондријални абнормалности (генетска болест, абнормалности на хепаталните ензими, инфекција со хепатитис Б или хепатитис Ц, злоупотреба на алкохол, анорексија, истовремена употреба на други потенцијално хепатотоксични лекови) или актуелна интравенска употреба на средства кои предизвикуваат зависност може да има причинска или поттикнувачка улога во настанувањето на наведените оштетувања на црниот дроб. Овие фактори мора да се земат предвид, како пред препишување на бупренорфин/налуксон, така и за време на лекувањето. Кога ќе се појави сомневање за хепатална промена, потребна е натамошна биолошка и етиолошка евалуација. Во зависност од наодите, може да се прекине давањето на овој лек, но внимателно за да се спречи појава на апстиненциски симптоми и враќање кон нелегалната употреба на средства кои предизвикуваат зависност. Ако се продолжува со лекувањето, треба внимателно да се следи функцијата на црниот дроб.

Преципитирање на синдром на апстиненција од опиоиди

При започнување терапија со бупренорфин/налуксон докторот мора да биде свесен за парцијално-агонистичкиот профил на бупренорфинот, како и за тоа дека може да преципитира појава на апстиненциска криза кај пациенти што се зависни од опиоиди, особено ако се примени по помалку од 6 часа од последната употреба на хероин или на други опиоиди со краткотрајно дејство, или ако се употреби по помалку од 24 часа од последната доза метадон. Пациентите треба да се следат внимателно за време на периодот на префрлање од бупренорфин или метадон на бупренорфин/налуксон, бидејќи е пријавена појава на апстиненциски симптоми. Затоа, за да се избегне преципитирањето на апстиненциската криза, лекувањето со бупренорфин/налуксон треба да започне кога објективните знаци на апстиненциска криза ќе станат евидентни (видете го делот 4.2).

Симптоми на апстиненциска криза може да се појават и при субоптимално дозирање.

Пациенти со нарушување на функцијата на црниот дроб

Влијанието на нарушената функција на црниот дроб врз фармакокинетиката на бупренорфинот и на налуксонот биле проценети во постмаркетиншка студија. Бидејќи и бупренорфинот и налуксонот опсежно се метаболизираат во црниот дроб, по еднакратна примена нивните плазматски нивоа биле повисоки кај пациентите со умерено или со тешко нарушување на функцијата на црниот дроб. Пациентите треба да се следат за да се забележат знаци и симптоми кои укажуваат на преципитирање на синдром на апстиненција од опиоиди, токсичност или предозирање предизвикани од зголемените нивоа на налуксон и/или на бупренорфин.

Пред да се започне терапијата се препорачува да се извршат тестови за функцијата на црниот дроб и да се документира статусот на вирусен хепатитис. Пациентите што се



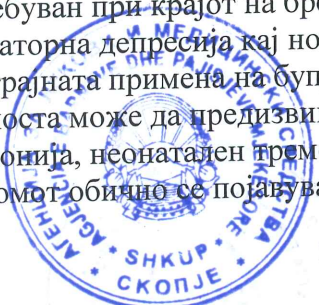
ефекти од бупренорфинот или кога нивото на бупренорфин во крвната плазма е во опаѓање.

- серотонинергични лекови, какви што се инхибиторите на моноаминооксидазата (MAO), селективните инхибитори на повторното преземање на серотонинот (SSRI), инхибиторите на повторното преземање на серотонинот и норепинефринот (SNRI) или трицикличните антидепресиви, бидејќи се зголемува ризикот од серотонински синдром, состојба потенцијално опасна по животот (видете го делот 4.4).
- налтрексон и налмефен се антагонисти на опиоидите кои може да ги блокираат фармаколошките ефекти на бупренорфинот. Истовремената примена со бупренорфин/наллоксон е контраиндицирана поради потенцијално опасната интеракција која може да преципитира нагло започнување на продолжени и интензивни симптоми на апстиненција од опиоиди (видете го делот 4.3).
- CYP3A4 инхибитори. Студија за интеракцијата помеѓу бупренорфин и кетоконазол (силен инхибитор на CYP3A4) покажала зголемување на C_{max} и AUC (површина под кривата) на бупренорфинот (приближно 50 % и 70 %, соодветно) и, во помал обем, на норбупренорфин. Пациентите што примаат Булнексо треба да се следат внимателно и може да биде потребно намалување на дозата ако лекот се комбинира со силни инхибитори на CYP3A4 (на пр., со инхибитори на протеазата, како ритонавир, нелфинавир или индинавир; или со азолни антимикотици, како кетоконазол и итраконазол; или со макролидни антибиотици).
- CYP3A4 индуктори. Истовремена употреба на CYP3A4 индуктори со бупренорфин може да ја намали концентрацијата на бупренорфин во крвната плазма и потенцијално да резултира со субоптимален терапевски ефект од бупренорфинот при лекување на опиоидната зависност. Се препорачува внимателно следење на пациентите кои истовремено со терапијата со бупренорфин/наллоксон примаат и CYP3A4 индуктори (на пр. фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин или рифампицин). Во согласност со тоа, може да биде потребно приспособување на дозата на бупренорфинот или на CYP3A4 индукторот.
- истовремена употреба со инхибитори на моноаминооксидазата (MAOI) може да предизвика потенцирање на ефектите од опиоидите, врз основа на искуството со морфинот.

4.6 Плодност, бременост и доење

Бременост

Нема податоци за примената на бупренорфин/наллоксон кај бремени жени или податоците се ограничени. Студиите спроведени на животни покажале репродуктивна токсичност (видете го делот 5.3). Потенцијалниот ризик за луѓето не е познат. Употребуван при крајот на бременоста, бупренорфинот може да индуцира респираторна депресија кај новороденчето, дури и по краткотрајна примена. Долготрајната примена на бупренорфинот во текот на последните три месеци од бременоста може да предизвика апстиненциски синдром кај новороденчето (на пр., хипертонија, неонатален тремор, неонатална агитација, миоклонус или конвулзии). Синдромот обично се појавува неколку часа до неколку дена по раѓањето.



Поради долгиот полуживот на бупренорфинот, уште при крајот на бременоста треба да се земе предвид следење на новороденчето во период од неколку дена, за да се спречи опасноста од појава на респираторна депресија или апстиненциски синдром кај новороденчињата.

Исто така, употребата на бупренорфин/налуксон во текот на бременоста треба да се процени од страна на доктор. Бупренорфин/налуксон смее да се употребува во текот на бременоста само ако можната корист го надминува можниот ризик за плодот.

Доење

Не е познато дали налуксонот се излачува во хуманото мајчино млеко. Бупренорфинот и неговите метаболити се излачуваат во хуманото мајчино млеко. Кај стаорците бупренорфинот ја инхибира лактацијата. Поради тоа, не треба да се дои во текот на лекувањето со Булнексо.

Плодност

Студии спроведени на животни покажале намалување на плодноста на женките при примена на високи дози (2,4 пати поголема системска изложеност од изложеноста на луѓето кога се употребува максималната препорачана доза од 24 mg бупренорфин, врз основа на AUC). Видете го делот 5.3.

4.7 Влијание врз способноста за возење и за ракување со машини

Бупренорфин/налуксон има слабо до умерено влијание врз способноста за возење и за ракување со машини кога се дава кај пациенти зависни од опиоиди. Овој лек може да предизвика сонливост, зашеметеност или нарушување на мислењето, особено при воведувањето во терапијата и при припособување на дозата. Ако се употребува заедно со алкохол или со депресори на централниот нервен систем, веројатно е дека ефектот ќе биде поизразен (видете ги деловите 4.4 и 4.5).

Пациентите треба да се предупредат во врска со ракувањето со опасни машини ако бупренорфин/налуксон влијае на нивната способност за спроведување такви активности.

4.8 Несакани дејства

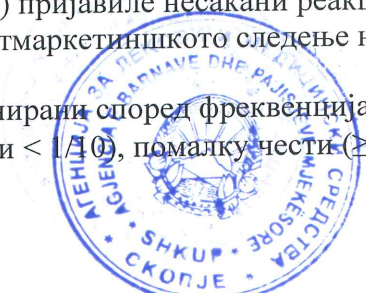
Резиме на безбедносниот профил

Најчесто пријавувани несакани реакции поврзани со лекувањето во текот на клучните клинички студии биле опстипација и симптоми коишто обично се поврзуваат со апстиненција (на пр., несоница, главоболка, мачнина (гадење), хиперхидроза и болка). Некои од пријавените случаи на епилептични напади, повраќање, дијареја и покачени вредности на тестовите за функцијата на црниот дроб биле сметани за сериозни.

Табеларен приказ на несакани реакции

Во табела 1 се прикажани несаканите реакции пријавени во текот на клучните клинички студии во кои 342 од 472 пациенти (72,5 %) пријавиле несакани реакции, како и несаканите реакции пријавени во текот на постмаркетиншкото следење на лекот.

Можните несакани дејства наведени подолу се дефинирани според фреквенцијата, на следниот начин: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1000$



и < 1/100), со непозната фреквенција (фреквенцијата не може да се процени од достапните податоци).

Табела 1. Несакани реакции поврзани со терапијата пријавени во пивот-клиничките студии и во текот на постмаркетиншкото следење на бупренорфин/налуксон

Органски систем	многу чести	чести	помалку чести	непозната фреквенција
Инфекции и инфестации		инфлуенца инфекција фарингитис ринитис	инфекција на уринарниот систем вагинална инфекција	
Нарушувања на крвта и на лимфниот систем			анемија леукоцитоза леукопенија лимфаденопатија тромбоцитопенија	
Нарушувања на имунолошкиот систем			хиперсензитивност	анафилактичен шок
Нарушувања на метаболизмот и нутритивни нарушувања			намален апетит хипергликемија хиперлипидемија хипогликемија	
Психијатриски нарушувања	несоница	анксиозност депресија намалено либидо нервоза нарушување на мислењето	невообичаени соничта агитација апатија деперсонализација зависност од лекот еуфорично расположение непријателско чувство/однесување	халуцинации
Нарушувања на нервниот систем	главоболка	мигрена зашеметеност хипертонија парестезија сомноленција	амнезија хиперкинезија епилептични напади нарушување на говорот тремор	хепатична енцефалопатија синкопа
Нарушувања на очите/видот		амблиопија нарушување на	конјунктивитис миоза	



		солзниот апарат		
Нарушувања на увото и на лавиринтот				вертиго
Срцеви нарушувања			ангина пекторис брадикардија миокарден инфаркт палпитации тахикардија	
Васкуларни нарушувања		хипертензија вазодилатација	хипотензија	ортостатска хипотензија
Нарушувања на респираторниот систем, торакални и медијастинални нарушувања		кашлица	астма диспнеја просевање	бронхоспазма респираторна депресија
Гастроинтестинални нарушувања	опстипација мачнина (гадење)	болка во абдоменот дијареја диспепсија флатуленција повраќање	улцерации во устата промена на бојата на јазикот	забен кариес
Хепатобилијарни нарушувања				хепатитис акутен хепатитис жолтица хепатална некроза хепаторенален синдром
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво	хиперхидроза	јадеж исип уртикарија	акни алопеција ексфолијативен дерматитис сува кожа кожни јазли/ израстоци	ангиоедем
Нарушувања на мускулно-скелетното и на сврзното ткиво		болка во грбот артралгија мускулни спазми мијалгија	артритис	



Бубрежни и уринарни нарушувања		абнормалности на урината	албуминурија дисурија хематурија нефролитијаза ретенција на урината	
Нарушувања на репродуктивниот систем и на градите		еректилна дисфункција	аменореја нарушување на ејакулацијата менорагија метрорагија	
Општи нарушувања и реакции на местото на примена	апстиненциски синдром	астенија болка во градниот кош треска пирексија малаксаност болка периферен едем	хипотермија	апстиненциски синдром кај новороденчиња
Испитувања		абнормални вредности на тестовите за функцијата на црниот дроб намалување на телесната тежина	покачена вредност на креатининот во крвта	покачени вредности на трансaminaзите
Повреди, труења и процедурални компликации		повреда	топлотен удар	

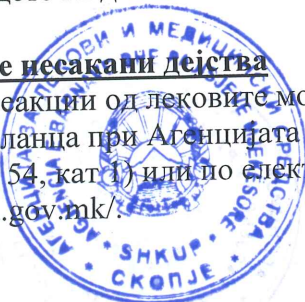
Опис на одредени несакани реакции

Некои од несаканите реакции пријавени при погрешна интравенска употреба на лекот се повеќе поврзани со самиот акт на погрешна употреба отколку со лекот и вклучуваат: локални реакции, понекогаш септични (апсцес, целулитис), потенцијално сериозен акутен хепатитис и други акутни инфекции, како што се пневмонија и ендокардитис (видете го делот 4.4).

Кај пациенти со изразена зависност од дроги, почетната примена на бупренорфин може да предизвика апстиненциски синдром сличен на тој што се појавува при примена на налоксон (видете ги деловите 4.2 и 4.4).

Пријавување несакани дејства

Несаканите реакции од лековите можете да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. „Св. Кирил и Методиј“ бр. 54, кат 1) или по електронски пат преку веб-страницата на Агенцијата – <http://malmed.gov.mk/>



4.9 Предозирање

Симптоми

Респираторната депресија, како резултат на депресијата на централниот нервен систем, е примарниот симптом кој бара интервенција во случај на предозирање бидејќи може да доведе до респираторен застој и до смрт. Знаците на предозирање може да вклучуваат и: сомноленција, амблиопија, миоза, хипотензија, мачнина (гадење), повраќање и/или нарушување на говорот.

Терапија

Треба да се применат општи супортивни мерки, вклучувајќи внимателно следење на респираторниот и на кардијалниот статус на пациентот. Треба да се примени симптоматска терапија за респираторната депресија и стандардни мерки на интензивна нега. Мора да се обезбеди проодност на дишните патишта на пациентот и асистирани или контролирана вентилација. Пациентот треба да се премести во просторија во која е на располагање комплетна апаратура за оживување.

Ако пациентот повраќа, треба да се преземат мерки за да се спречи аспирирање на повратените маси.

Се препорачува примена на антагонист на опиоидите (т.е. налоксон), и покрај неговото умерено дејство на респираторните симптоми предизвикани од бупренорфинот во споредба со дејството што би го имал на потполн агонист на опиоидите.

Ако се употреби налоксон, треба да се земе предвид долготрајноста на дејствувањето на бупренорфинот кога се одредуваат времетраењето на лекувањето и следењето на пациентот, коишто се потребни за да дојде до повлекување на ефектите од предозирањето. Налоксонот може да се елиминира од организмот побрзо од бупренорфинот, што може да доведе до враќање на претходно контролираните симптоми на предозирањето со бупренорфин. Затоа, може да биде потребна континуирана инфузија. Ако давањето инфузија не е можно, може да биде потребно повторено дозирање на налоксонот. Брзината на интравенската инфузија треба да се титрира според одговорот на пациентот.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамички својства

Фармакотерапевтска група: други лекови што дејствуваат на нервниот систем; лекови за лекување зависност.

АТС код: N07BC51.

Механизам на дејство

Бупренорфинот е парцијален опиоиден агонист/антагонист кој се врзува со μ (ми) и κ (капа) опиоидните рецептори во мозокот. Неговата делотворност во опиоидната терапија на одржување се должи на неговата бавнореверзибилна врска со μ (ми) опиоидните рецептори што, во текот на подолг период, може да ја минимизира потребата од дрога кај пациентот зависен од дрога.

Во текот на студиите за испитување на клиничката фармакологија спроведени кај пациентите зависни од опиоиди бил забележан максимален ефект на агонистичкото опиоидно дејство.



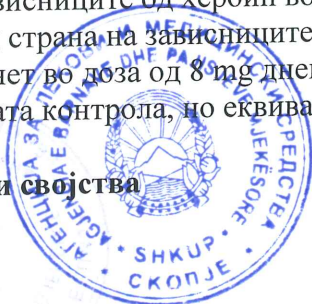
Налоксонот е антагонист на μ -опиоидните рецептори. Кога се употребува перорално или сублингално во вообичаени дози кај пациенти кои се во фаза на апстиненциска криза, налоксонот покажува слаб или никаков фармаколошки ефект поради тоа што речиси целосно се метаболизира при првиот премин низ црниот дроб (од англ. first pass metabolism). Меѓутоа, кога се употребува интравенски кај лица зависни од опиоиди, присутниот налоксон во лекот Булнексо предизвикува изразени ефекти на опиоиден антагонист и симптоми на апстиненција од опиоиди, на тој начин одвраќајќи ги пациентите од интравенска злоупотреба на лекот.

Клиничка ефикасност и безбедност

Податоците за ефикасност и безбедност на бупренорфин/налуксон се првенствено произлезени од едногодишното клиничко испитување коешто се состоело од 4-неделна рандомизирана двојно слепа споредба на бупренорфин/налуксон, бупренорфин и плацебо, следено од 48-неделна студија за испитување на безбедноста на бупренорфин/налуксон. Во ова испитување 326 испитаници зависни од хероин биле рандомизирани да примаат бупренорфин/налуксон 16 mg дневно, бупренорфин 16 mg дневно или плацебо. За испитаниците рандомизирани во двете групи што примале активна супстанција/-ии, лекувањето започнало со доза од 8 mg бупренорфин во првиот ден, проследено со 16 mg (две таблети од 8 mg) бупренорфин вториот ден. Третиот ден оние кои биле рандомизирани да примаат бупренорфин/налуксон биле префрлени на комбинираната таблета. Испитаниците биле следени (се јавувале) во клиниката секој ден (од понеделник до петок) за да добијат доза и за да се направи процена на ефикасноста. За викендите им биле обезбедени дози за да ги земат дома. Примарната споредба во студијата била со цел да се процени ефикасноста на бупренорфин и бупренорфин/налуксон наспроти плацебото. Процентот на примероци на урини земани трипати неделно кои биле негативни на опиоиди што не биле вклучени во студијата бил статистички повисок и за бупренорфин/налуксон во споредба со плацебо ($p < 0,0001$) и за бупренорфин во споредба со плацебо ($p < 0,0001$).

Во студија која била двојно слепа, со двојно плацебо-контролирани паралелни групи, во која биле споредувани етанолен раствор на бупренорфин со активна контрола која се состоела од потполн агонист, 162 субјекти биле рандомизирани да примаат етанолен сублингален раствор на бупренорфин во доза од 8 mg/ден (доза која е грубо споредлива со доза од 12 mg бупренорфин/налуксон на ден) или една од двете релативно ниски дози на активната контрола (од кои едната била доволно ниска за да служи како алтернатива на плацебо) за време на фазата на индукција од 3 до 10 дена, фазата на одржување од 16 недели и 7-неделната фаза на детоксикација. Бупренорфинот бил титриран до дозата на одржување до третиот ден; дозите на активните контроли биле титрирани попостепено. Врз основа на бројот на испитаници кои останале вклучени во лекувањето и процентот на примероци на урини земани трипати неделно, кои биле негативни на опиоиди што не биле вклучени во студијата, бупренорфинот се покажал поефикасен во споредба со ниската доза на контролата, како во задржување на зависниците од хероин во лекувањето, така и во намалување на употребата на опиоиди од страна на зависниците за време на лекувањето. Ефикасноста на бупренорфинот применет во доза од 8 mg дневно била слична со ефикасноста на умерената доза на активната контрола, но еквивалентност не била демонстрирана.

5.2 Фармакокинетички својства



Бупренорфин

Апсорпција

При перорална примена, бупренорфинот е подложен на метаболизам на прв премин во црниот дроб (од англ. first pass metabolism) со N-деалкилација и глукуроконјугација во тенкото црево и во црниот дроб. Затоа, пероралната примена на овој лек не е соодветна.

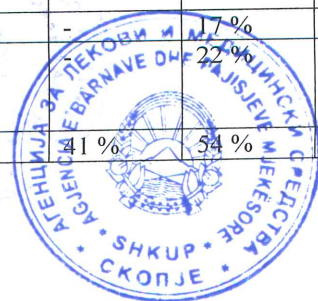
Максимална концентрација во плазмата по сублингвална примена се постигнува по 90 минути. Нивото на бупренорфинот во плазмата се зголемува со сублингвално дозирање на бупренорфин/налуксон. И C_{max} и AUC на бупренорфин се зголемиле со зголемување на дозата (во опсег од 4 mg до 16 mg), иако тоа зголемување било помалку од дозно пропорционално.

Табела 2: Средни вредности на фармакокинетичките параметри за бупренорфинот

Фармакокинетички параметар	бупренорфин/ налуксон 4 mg	бупренорфин/ налуксон 8 mg	бупренорфин/ налуксон 16 mg
C_{max} ng/ml	1,84 (39)	3,0 (51)	5,95 (38)
AUC ₀₋₄₈ час ng/ml	12,52 (35)	20,22 (43)	34,89 (33)

Табела 3: Промени во фармакокинетичките параметри на филм-лентите бупренорфин/налуксон применети сублингвално или букално во споредба со сублингвалните таблети бупренорфин/налуксон

Дозирање	Фармакокинетички параметар	Зголемување на бупренорфинот			Фармакокинетички параметар	Зголемување на налуксонот		
		Филм-лента применета сублингвално наспроти таблета применета сублингвално	Филм-лента применета букално наспроти таблета применета сублингвално	Филм-лента применета букално наспроти филм-лента применета сублингвално		Филм-лента применета сублингвално	Филм-лента применета букално наспроти таблета применета сублингвално	Филм-лента применета букално наспроти филм-лента применета сублингвално
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 ×	C_{max}	28 %	34 %	-	C_{max}	41 %	54 %	-



8 mg/2 mg	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 плус 2 × 2 mg/0,5 mg	C _{max}	-	27 %	13 %	C _{max}	17 %	38 %	19 %
	AUC _{0-last}	-	23 %	-	AUC _{0-last}	-	30 %	19 %

Забелешка 1: „-“ значи дека нема промена кога 90-процентните интервали на доверба за геометриските средни вредности на соодносите помеѓу C_{max} и AUC_{0-last} се во границите од 80 % до 125 %.

Забелешка 2: Нема податоци за филм-лентата со јачина 4 mg/1 mg; композициски е пропорционална на филм-лентата со јачина 2 mg/0,5 mg и има иста големина како и филм-лентата со јачина 2 x 2 mg/0,5 mg.

Дистрибуција

Апсорпцијата на бупренорфинот е следена од брза фаза на дистрибуција (полувреме на дистрибуција од 2 до 5 часа).

Бупренорфинот е високолипофилен, што резултира со брзо продирање на бариерата крв-мозок. Бупренорфинот приближно 96 % се врзува за протеините, главно за алфа и бета-глобулинот.

Биотрансформација

Бупренорфинот, главно, се метаболизира со 14-N-деалкилација со посредство на хепаталниот микрозомален СУРЗА4. Почетната молекула и примарниот деалкилиран метаболит, норбупренорфин, подлежат на последователна глукуронидација. Норбупренорфинот се врзува за опиоидните рецептори ин витро; меѓутоа, не е познато дали норбупренорфинот придонесува за целокупниот ефект на бупренорфин/налуксон.

Елиминација

Елиминацијата на бупренорфинот е дво- или троекспоненцијална; тој има средно полувреме во плазмата од 32 часа.

Бупренорфинот се елиминира преку фецесот (~70 %) и тоа со билијарна (жолчна) екскреција на глукуроконјугираните метаболити, а остатокот (~30 %) се елиминира преку урината.

Линеарност/нелинеарност

C_{max} и AUC_{0-last} на бупренорфинот линеарно се зголемиле со зголемувањето на дозата (во опсег од 4 mg до 16 mg), иако зголемувањето не било директно дозно пропорционално.

Налоксон

Апсорпција и дистрибуција



По сублингвална примена на бупренорфин/налуксон, концентрациите на налуксон во плазмата се ниски и брзо се намалуваат. Средните вредности на максималните концентрации на налуксон во плазмата биле прениски за да се процени пропорционалноста со дозата.

Налуксонот не влијае врз фармакокинетиката на бупренорфинот, и со сублингвалните таблети бупренорфин и сублингвалните ленти бупренорфин/налуксон се испорачуваат слични концентрации на бупренорфин во плазмата.

Дистрибуција

Налуксонот приближно 45 % се врзува за протеините, главно за албуминот.

Биотрансформација

Налуксонот се метаболизира во црниот дроб, првенствено со глукуроконјугација, и се елиминира во урината. Налуксонот подлежи на директна глукуронидација за налуксон 3-глукуронидот, како и на N-деалкилација и редукција на 6-оксо групата.

Елиминација

Налуксонот се исфрла во урината, со средно полувреме на елиминација од плазмата од 0,9 до 9 часа.

Посебни популациски групи

Постари пациенти

Нема податоци за фармакокинетиката кај постари пациенти.

Нарушување на бубрежната функција

Елиминацијата преку бубрежите игра релативно мала улога (~ 30 %) во вкупниот клиренс на бупренорфин/налуксон. Не е потребна модификација на дозата базирана на бубрежната функција, но се препорачува претпазливост при дозирање кај лица со тешко нарушување на бубрежната функција (видете го делот 4.3).

Нарушување на функцијата на црниот дроб

Ефектот од нарушената функција на црниот дроб врз фармакокинетиката на бупренорфинот и налуксонот е проценет во постмаркетиншка студија.

Табелата 4 ги сумира резултатите од клиничката студија во која била определена изложеноста по еднакратна примена на бупренорфин/налуксон 2 mg/0,5 mg сублингвална таблета кај здрави лица и кај пациенти со различен степен на нарушена функција на црниот дроб.

Табела 4. Ефект од нарушената функција на црниот дроб врз фармакокинетичките параметри на бупренорфинот и налуксонот по примена на бупренорфин/налуксон (во споредба со здрави лица)

Фармакокинетички параметар	Благо нарушување на функцијата на црниот дроб (Child-Pugh класа А)	Умерено нарушување на функцијата на црниот дроб (Child-Pugh класа В)	Тешко нарушување на функцијата на црниот дроб (Child-Pugh класа С)
----------------------------	--	--	--



	(n = 9)	(n = 8)	(n = 8)
Бупренорфин			
C _{max}	1,2-кратно зголемување	1,1-кратно зголемување	1,7-кратно зголемување
AUC _{last}	слично со контролната група	1,6-кратно зголемување	2,8-кратно зголемување
Налоксон			
C _{max}	слично со контролната група	2,7-кратно зголемување	11,3-кратно зголемување
AUC _{last}	0,2-кратно намалување	3,2-кратно зголемување	14,0-кратно зголемување

Генерално, изложеноста на бупренорфин во плазмата била зголемена околу 3 пати, а изложеноста на налоксон во плазмата била зголемена 14 пати кај пациенти со тешко нарушување на функцијата на црниот дроб.

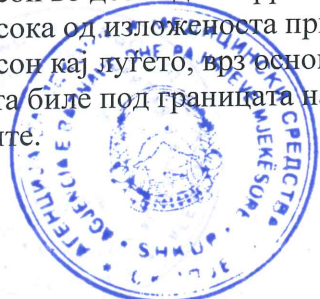
5.3 Претклинички податоци за безбедноста на медицинскиот производ

Комбинацијата на бупренорфин и налоксон била испитувана во студии за токсичност при акутно и повторувано дозирање (до 90 дена кај стаорци) кај животни. Не е забележано синергистично зголемување на токсичноста. Несаканите ефекти се темелеле на познатата фармаколошка активност на опиоидните агонистички и/или антагонистички супстанции.

Комбинацијата (4:1) на бупренорфин хидрохлорид и налоксон хидрохлорид немала мутаген ефект во бактерискиот мутациски тест (т.н. Ames тест) и не покажала кластоген ефект во ин витро цитогенетски тест на човечки лимфоцити ниту во интравенски микронуклеусен тест кај стаорци.

Студии коишто го испитувале влијанието врз репродукцијата кај стаорци покажале дека перорално применет бупренорфин/налоксон (во сооднос 1:1) има летален ефект врз ембрионите на стаорците, при сите дози коишто биле токсични за мајките. Најмалата испитувана доза одговарала на мултиплицирана експозиција од 1x за бупренорфин и 5x за налоксон во однос на максималната терапевтска доза за луѓето пресметана врз база на mg/m². Не е забележана развојна токсичност кај зајаци при дози токсични за мајката. Понатаму, не е забележана тератогеност ниту кај стаорци ниту кај зајаци. Не било спроведено пери-постнатално испитување со бупренорфин/налоксон; сепак, пероралната примена на бупренорфин кај мајки во високи дози за време на бременост и доење резултирала со тешко породување (можно како резултат на седативниот ефект на бупренорфинот), висок неонатален морталитет и благо задоцнување во развојот на некои невролошки функции (рефлекс на исправање и реакција на тргање) кај новородените стаорци.

Кога на стаорци со храната им бил даван бупренорфин/налоксон во дози од 500 ppm или поголеми, дошло до намалување на плодноста, што се забележало преку намалените стапки на зачнување кај женките. Кога со храната им бил даван бупренорфин/налоксон во доза од 100 ppm (проценета изложеност на бупренорфин за околу 2,4 пати повисока од изложеноста при примена на доза од 24 mg бупренорфин/налоксон кај луѓето, врз основа на AUC; кај стаорците, нивоата на налоксон во плазмата биле под границата на детекција), немало негативен ефект врз плодноста кај женките.



Студија за канцерогеност на бупренорфин/налуксон била спроведена кај стаорци со примена на дози од 7, 30 и 120 mg/kg/ден, што претставува експозиција мултиплицирана од 3 до 75 пати во споредба со таа при примена на дневна сублингуална доза од 16 mg кај луѓе, пресметано врз база на mg/m². Статистички значајни зголемувања на инциденцијата на бенигни аденоми на интерстицијалните (Leydig-ови) клетки во тестисите биле забележани во сите дозирани групи.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенти:

- лактоза монохидрат;
- манитол (E 421);
- пченкарен скроб;
- лимонска киселина, безводна;
- повидон;
- натриум цитрат;
- ацесулфам калиум;
- натриум стеарил фумарат;
- вкус на зелен и жолт лимон.

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

2 години.

6.4 Начин на чување

Лекот треба да се чува на температура под 30 °C, во оригиналното пакување за да се заштити од светлина.

Лекот треба да се чува надвор од дофат на деца!

6.5 Природа и содржина на амбалажата

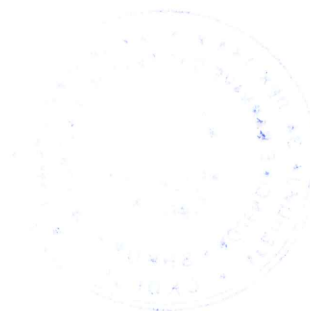
Таблетите се спакувани во блистер (PA/Al/PVC/Al/PET) којшто е безбеден за деца.

Секој блистер содржи 7 таблети.

Кутијата содржи 7 или 28 таблети (1 или 4 блистери) и упатство за корисникот.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неискористениот лек или на отпадните материјали

Неискористениот лек или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.



7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПУШТАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД АД Скопје

бул. Александар Македонски бр. 12

1000 Скопје, Република Северна Македонија

тел.: +389 2 31 04 000

факс: +389 2 31 04 021

www.alkaloid.com.mk

8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈАТА

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јануари 2025 г.

