


SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

§  Bulnexo
2 mg/0,5 mg
sublingvalna tableta
buprenorfin/nalokson

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna sublingvalna tableta sadrži 2 mg buprenorfina (u obliku buprenorfin-hidrohlorida) i 0,5 mg naloksona (u obliku nalokson-hidrohlorid dihidrata).

Pomoćna supstanca sa poznatim djelovanjem:

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

Za puni sastav pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sublingvalna tableta.

Bulnexo 2 mg/0,5 mg sublingvalne tablete su okrugle, bikonveksne, neobložene tablete, bijele do skoro bijele boje, sa utisnutom oznakom „N2” sa jedne strane i logom „↑” sa druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija zamjene kod zavisnosti od opioida u sklopu medicinskog, socijalnog i psihološkog tretmana. Svrha naloksona, komponente lijeka je da spriječi intravensku zloupotrebu ovog lijeka. Terapija je namijenjena za primjenu kod odraslih i adolescenata starijih od 15 godina koji su se saglasili da se liječe od zavisnosti.

4.2. Doziranje i način primjene

Tretman se mora odvijati pod nadzorom ljekara sa iskustvom u liječenju zavisnosti od opioida.

Mjere opreza koje treba preduzeti prije uvođenja

Prije započinjanja tretmana, mora se utvrditi koji je tip opioidne zavisnosti (tj. dugodjelujućim ili kratkodjelujućim opioidima), vrijeme posljednje upotrebe opioida i stepen opioidne zavisnosti.

Da bi se izbjegla nagla pojava simptoma apstinencije, buprenorfin/nalokson ili sam buprenorfin trebalo bi uvesti samo kada se jave objektivni i jasni simptomi apstinencije (prikazano je na primjer rezultatom koji ukazuje na blage do umjerene simptome apstinencije na validiranoj kliničkoj skali apstinencijalne krize od opioida *Clinical Opioid Withdrawal Scale – COWS*).

– Kod pacijenata zavisnih od heroina ili kratkodjelujućih opioida prvu dozu buprenorfina/naloksona treba da uzmu kada se pojave simptomi apstinencije, ali ne manje od šest sati nakon što je pacijent posljednji put koristio opioide.

– Za pacijente koji su na terapiji metadonom, dozu metadona treba smanjiti na maksimalno 30 mg/dan prije početka terapije buprenorfinom/naloksonom. Dugo poluvrijeme eliminacije metadona treba uzeti u obzir prilikom započinjanja terapije buprenorfinom/naloksonom. Prvu dozu buprenorfina/naloksona treba uzimati tek kada se pojave znaci apstinencijalne krize, ali ne manje od 24 sata nakon što je pacijent

posljednji put koristio metadon. Buprenorfin može da isprovocira simptome apstinencijalne krize kod pacijenata koji su zavisni od metadona.

Doziranje

Početak (uvođenje) terapije

Preporučena početna doza kod odraslih i adolescenata starijih od 15 godina je dvije tablete lijeka Bulnexo 2 mg/0,5 mg. To se može postići upotrebom dvije tablete lijeka Bulnexo 2 mg/0,5 mg u jednoj dozi, koje se mogu ponoviti do dva puta prvog dana, kako bi se minimizirali nepotrebni simptomi apstinencije i zadržao pacijent na liječenju.

Tokom početka liječenja, preporučuje se svakodnevno kontrolisati uzimanje lijeka kako bi se osiguralo pravilno sublingvalno postavljanje doze i promatrati odgovor pacijenta na liječenje, kao pokazatelj efikasnosti titriranja doze saglasno kliničkom efektu.

Stabilizacija doze i terapija održavanja

Nakon uvođenja terapije prvog dana, pacijenta treba brzo stabilizovati na adekvatnu dozu održavanja titracijom da bi se postigla doza koja drži pacijenta na liječenju i suzbija efekte prekida uzimanja opioida i vođena je ponovnom procjenom kliničkog i psihološkog stanja pacijenta te ne smije premašiti maksimalnu pojedinačnu dnevnu dozu od 24 mg buprenorfina.

Tokom terapije održavanja, možda će biti potrebno da se pacijent periodično restabilise na novoj dozi održavanja kao odgovor na promjenljive potrebe pacijenta.

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 pacijent inače prima. Na primjer, pacijentu čije je stanje stabilno uz dnevnu dozu od 8 mg/2 mg može se dati 16 mg/4 mg svaki drugi dan, bez primjene lijeka u međuvremenu. Kod nekih pacijenata, nakon što je postignuta zadovoljavajuća stabilizacija, učestalost doziranja može se smanjiti na tri puta sedmično (na primjer ponedjeljkom, srijedom i petkom). Doza koja se daje ponedjeljkom i srijedom treba da bude dvostruko veća od pojedinačno titrirane dnevne doze, a doza petkom treba da bude tri puta veća od pojedinačno titrirane dnevne doze, bez uzimanja doze u međuvremenu. Međutim, ukupna dnevna doza ne smije da bude veća od 24 mg buprenorfina. Pacijentima kojima je potrebna titrirana doza > 8 mg buprenorfina/dan, ovakav režim doziranja možda neće biti adekvatan.

Smanjivanje lijeka na preporuku ljekara

Nakon što je postignuta zadovoljavajuća stabilizacija, uz saglasnost pacijenta, doza se može postepeno smanjivati do niže doze održavanja; u nekim povoljnim slučajevima liječenje može biti i prekinuto. Dostupnost doza od 2 mg/0,5 mg i 8 mg/2 mg omogućava postepeno smanjivanje doze. Za pacijente kojima je potrebna niža doza buprenorfina, može se koristiti buprenorfin sublingvalne tablete od 0,4 mg. Pacijente treba pratiti nakon redukcije doze zbog mogućnosti pojave recidiva.

Izmjenjivanje buprenorfina i buprenorfin/naloksona

Kada se koriste sublingvalno, buprenorfin/nalokson i buprenorfin imaju slične kliničke efekte i zamjenljivi su; međutim, prije izmjene buprenorfina/naloksona i buprenorfina, propisivač i pacijent treba da se slože sa promjenom, a pacijenta treba nadgledati u slučaju da se javi potreba za ponovnim prilagođavanjem doze.

Prebacivanje između sublingvalne tablete i film (kada je primjenjivo)

Kada prelaze sa buprenorfin/nalokson sublingvalnih tableta na buprenorfin/nalokson film, pacijenti moraju početi sa dozom koja je jednaka dozi prethodno primjenjivanog lijeka. Međutim, prelaženje sa jednog oblika lijeka na drugi može zahtijevati prilagođavanje doze. Zbog potencijalno veće relativne bioraspoloživosti buprenorfin/nalokson filma u poređenju sa buprenorfin/nalokson sublingvalnim tabletama, pacijente koji prelaze sa sublingvalnih tableta na film treba pratiti zbog mogućeg predoziranja. One koji prelaze sa film na sublingvalne tablete treba pratiti zbog moguće pojave simptoma apstinencije ili drugih pokazatelja preniske doze. U kliničkim ispitivanjima se farmakokinetika buprenorfin/nalokson filma nije pokazala dosljedno slična odgovarajućim jačinama doza buprenorfin/nalokson sublingvalnih tableta, a takođe ni kombinacijama (vidjeti dio 5.2). Ako prelazi sa buprenorfin/nalokson filma na

buprenorfin/nalokson sublingvalne tablete, pacijenta je potrebno pratiti u slučaju da se pojavi potreba za ponovnim prilagođavanjem doze. Ne preporučuje se kombinacija različitih formulacija ili naizmjenična primjena lijeka u obliku filma i sublingvalne tablete.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Bezbjednost i efikasnost buprenorfina/naloksona kod pacijenata starijih od 65 godina nisu utvrđene. Nije moguće dati preporuku o doziranju.

Oštećenje funkcije jetre

Budući da farmakokinetika buprenorfina/naloksona može biti izmijenjena kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, preporučuju se niže početne doze i pažljiva titracija doze kod pacijenata sa blago do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Buprenorfin/nalokson je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (pogledati dijelove 4.3 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Promjena doze buprenorfina/naloksona nije potrebna kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Preporučuje se oprez kod doziranja pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min), (pogledati dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbjednost i efikasnost buprenorfina/naloksona kod djece mlađe od 15 godina nije utvrđena. Nema podataka o primjeni kod djece.

Način primjene

Ljekari moraju upozoriti pacijente da je sublingvalni put primjene jedini efikasan i siguran način primjene ovog lijeka (pogledati dio 4.4). Tabletu treba staviti pod jezik dok se potpuno ne rastopi. Pacijenti ne bi trebalo da progutaju ili konzumiraju hranu ili piće dok se tableta potpuno ne rastopi.

Doza koja se sastoji od više tableta lijeka Bulnexo različitih jačina koje se mogu uzimati sve istovremeno ili u dva podijeljena dijela. Drugi dio treba uzeti odmah nakon što se prvi dio rastopi.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u dijelu 6.1.

Ozbiljna respiratorna insuficijencija.

Ozbiljna insuficijencija jetre.

Akutni alkoholizam ili *delirium tremens*.

Istovremena primjena opioidnih antagonista (naltrekson, nalmeften) za liječenje alkoholne ili opioidne zavisnosti.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Pogrešna upotreba, zloupotreba i upotreba lijeka u svrhe za koje nije namijenjen

Buprenorfin se može pogrešno upotrijebiti ili zloupotrijebiti na sličan način kao i drugi opioidi, zakoniti ili zabranjeni. Neki rizici pogrešne upotrebe i zloupotrebe uključuju predoziranje, širenje krvlju prenosivih virusnih ili lokalnih i sistemskih infekcija, respiratornu depresiju i oštećenje jetre. Zloupotreba buprenorfina od nekog drugog osim pacijenta kojem je buprenorfin namijenjen predstavlja dodatni rizik pojave novih zavisnika od droga koji koriste buprenorfin kao primarni lijek zavisnosti i može se desiti i ako pacijent lijek distribuira za zabranjenu upotrebu ili ako se lijek ne zaštiti od krađe.

Suboptimalna terapija sa buprenorfinom/naloksonom može dovesti do pogrešne upotrebe lijeka od pacijenta, dovodeći do predoziranja ili prekida liječenja. Pacijent koji je subdoziran buprenorfinom/naloksonom može nastaviti da reaguje na nekontrolisane simptome apstinencije tako da se sam liječi opioidima, alkoholom ili drugim sedirajućim hipnoticima, kao što su benzodiazepini.

Da bi se smanjio rizik pogrešne upotrebe, zloupotrebe i upotrebe lijeka u svrhe za koje nije namijenjen, ljekari treba da preduzmu odgovarajuće mjere opreza prilikom prepisivanja i izdavanja buprenorfina, kao što je izbjegavanje prepisivanja višestrukih količina lijeka na početku liječenja, kao i kliničko praćenje pacijenta koje odgovara pacijentovim potrebama.

Kombinovanje buprenorfina sa naloksonom u lijeku Bulnexo ima za cilj da spriječi pogrešnu upotrebu i zloupotrebu buprenorfina. Očekuje se da će intravenska ili intranazalna zloupotreba lijeka Bulnexo biti manja od buprenorfina, s obzirom na to da nalokson u lijeku Bulnexo može izazvati simptome apstinencije kod zavisnika od heroina, metadona ili drugih opioidnih agonista.

Poremećaji disanja povezani sa spavanjem

Opioidi mogu da izazovu poremećaje disanja povezane sa spavanjem, uključujući centralnu apneju tokom spavanja (CSA) i hipoksemiju povezanu sa spavanjem. Upotreba opioida povećava rizik od CSA zavisno od doze. Kod pacijenata koji imaju CSA, treba razmisliti o smanjenju ukupne doze opioida.

Respiratorna depresija

Prijavljeni su brojni slučajevi smrti usljed respiratorne depresije, naročito kada je buprenorfin korišten u kombinaciji sa benzodiazepinima (pogledati dio 4.5) ili kada se buprenorfin nije koristio u skladu sa propisanim uputstvom. Smrtni slučajevi su takođe prijavljeni zajedno sa istovremenom primjenom buprenorfina i drugih depresora, kao što su alkohol ili drugi opioidi. Ako se buprenorfin primjenjuje kod nekih lica koja nisu zavisna od opioida i nisu tolerantna na efekte opioida, može doći do potencijalne fatalne respiratorne depresije.

Ovaj lijek treba pažljivo primjenjivati kod pacijenata sa astmom ili respiratornom insuficijencijom (npr. hronična opstruktivna bolest pluća, plućno srce, smanjen kapacitet pluća, hipoksija, hiperkapnija, već postojeća respiratorna depresija ili kifoskolioza (zakrivljenost kičme koja dovodi do potencijalno otežanog disanja)).

Buprenorfin/nalokson može izazvati ozbiljnu, moguće fatalnu, respiratornu depresiju kod djece i lica koja nisu zavisna, u slučaju slučajnog ili namjernog gutanja. Pacijenti moraju biti upozoreni da bezbjedno čuvaju pakovanje lijeka, da ne otvaraju pakovanje lijeka unaprijed, da ga čuvaju van domašaja djece i drugih članova domaćinstva i ne uzimaju ovaj lijek pred djecom. U slučaju slučajnog gutanja ili sumnje na gutanje, potrebno je odmah potražiti hitnu medicinsku pomoć.

CNS depresija

Buprenorfin/nalokson mogu uzrokovati pospanost, naročito ako se uzmu zajedno sa alkoholom ili depresorima centralnog nervnog sistema (kao što su benzodiazepini, sredstva za umirenje, sedativi ili hipnotici) (pogledati dijelove 4.5 i 4.7).

Rizik od istovremene upotrebe sedativa kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi:

Istovremena upotreba lijeka Bulnexo i sedativa, kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi, može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog ovih rizika, istovremeno propisivanje sa ovim sedativima mora biti rezervisano za pacijente kojima alternativne mogućnosti liječenja nisu moguće. Ako se donese odluka da se lijek Bulnexo propisuje istovremeno sa sedativima, treba koristiti najnižu efikasnu dozu, a trajanje liječenja mora biti što kraće.

Pacijente treba pažljivo pratiti zbog pojave znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom pogledu, izrazito se preporučuje da obavijestite pacijente i njihove negovatelje da budu svjesni ovih simptoma (pogledati dio 4.5).

Serotoninski sindrom

Istovremena primjena lijeka Bulnexo i drugih serotonergičnih sredstava, kao što su MAO inhibitori, selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI), inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i norepinefrina (SNRI) ili triciklični antidepressivi mogu rezultirati pojavom serotoninskog sindroma, potencijalno životno ugrožavajuće stanje (pogledati dio 4.5).

Ako je klinički opravdana istovremena terapija sa drugim serotonergičkim agensima, savjetuje se pažljivo posmatranje pacijenta, posebno tokom započinjanja liječenja i povećanja doze.

**Odobreno
ALMBIH
23.3.2022.**

Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promjene mentalnog statusa, autonomnu nestabilnost, neuromišićne abnormalnosti i/ili gastrointestinalne simptome.

Ako se sumnja na serotoninski sindrom, treba razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije u zavisnosti od težine simptoma.

Zavisnost

Buprenorfin je parcijalni agonist μ (mi)-opioidnih receptora, a hronična primjena dovodi do zavisnosti opioidnog tipa. Studije na životinjama, kao i kliničko iskustvo, pokazale su da buprenorfin može izazvati zavisnost, ali na nižem stepenu od punog agonista, npr. morfin.

Nagli prekid terapije se ne preporučuje jer može dovesti do sindroma apstinencije koji može biti odgođen na početku.

Hepatitis i hepatični događaji

Slučajevi akutnog oštećenja jetre prijavljeni su kod zavisnika od opioida u kliničkim studijama, ali i u prijavljenim neželjenim reakcijama nakon stavljanja lijeka u promet. Spekter poremećaja bio je u rasponu od prolaznih asimptomatskih povišenih vrijednosti enzima jetre do prijave pojedinačnih slučajeva hepatične insuficijencije, hepatične nekroze, hepatorenalnog sindroma, hepatične encefalopatije i smrti. U mnogim slučajevima prisustvo postojećeg mitohondrijalnog oštećenja (genetska bolest, poremećaji enzima jetre, infekcije virusom hepatitisa B ili hepatitisa C, zloupotreba alkohola, anoreksija, istovremena upotreba drugih potencijalno hepatotoksičnih lijekova) i aktualna intravenska upotreba droga mogu prouzrokovati ove promjene ili im doprinijeti. Ovi osnovni faktori moraju se uzeti u obzir prije prepisivanja buprenorfina/naloksona i tokom samog liječenja.

Kada se sumnja na hepatični događaj, potrebna su dalja biološka i etiološka ispitivanja. U zavisnosti od nalaza, može se prekinuti davanje lijeka, ali uz oprez tako da se spriječi nastanak simptoma apstinencije i spriječi zloupotreba lijeka. Ako se liječenje nastavi, treba pažljivo pratiti funkciju jetre.

Izazivanje sindroma apstinencije od opioida

Pri započinjanju terapije buprenorfinom/naloksonom, ljekar mora biti svjestan djelimičnog agonističkog profila buprenorfina i da može izazvati simptome apstinencijlane krize od lijeka kod opioidno zavisnih pacijenata, posebno ako se primjenjuje manje od šest sati od posljednje upotrebe heroina ili nekog drugog kratkodjelujućeg opioida, ili ako se primjenjuje manje od 24 sata nakon posljednje doze metadona. Pacijente treba jasno pratiti tokom perioda prelaska sa buprenorfina ili metadona na buprenorfin/nalokson, jer su prijavljeni simptomi apstinencije. Da bi se izbjeglo naglo povlačenje, indukciju buprenorfina/naloksona treba preduzeti kada se evidentiraju objektivni znaci apstinencije (pogledati dio 4.2).

Simptomi apstinencije mogu takođe biti povezani sa suboptimalnim doziranjem.

Oštećenje funkcije jetre

Efekat oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku buprenorfina i naloksona procijenjen je u postmarketinškom istraživanju. S obzirom na to da se buprenorfin i nalokson intenzivno metabolišu u jetri, njihove izmjerene koncentracije u plazmi bile su veće kod pacijenata sa umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre u odnosu na pacijente sa normalnom funkcijom jetre. Pacijente treba pratiti zbog znakova i simptoma apstinencije od opioida, toksičnosti ili predoziranja uzrokovanih povećanim koncentracijama naloksona i/ili buprenorfina.

Prije početka terapije preporučuju se osnovni testovi funkcije jetre i dokumentacija o statusu virusnog hepatitisa. Pacijenti koji su pozitivni na virusni hepatitis, istovremeno primaju druge lijekove (pogledati dio 4.5) i/ili imaju postojeću disfunkciju jetre imaju veći rizik od oštećenja funkcije jetre. Preporučuje se redovno praćenje funkcije jetre (pogledati dio 4.4).

Buprenorfin/nalokson treba koristiti oprezno kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije jetre (pogledati dijelove 4.3 i 5.2). Kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre upotreba buprenorfina/naloksona je kontraindikovana.

Oštećenje funkcije bubrega

Eliminacija bubrezima može se produžiti jer se 30% primijenjene doze eliminiše putem bubrega. Kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom metaboliti buprenorfina se akumuliraju. Preporučuje se oprez pri doziranju pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (pogledati dijelove 4.2. i 5.2).

CYP3 A4 inhibitori

Lijekovi koji inhibiraju enzim CYP3A4 mogu dovesti do povećane koncentracije buprenorfina zbog čega može biti potrebno smanjenje doze buprenorfina/naloksona. Pacijentima koji su već bili na terapiji CYP 3A4 inhibitorima trebalo bi pažljivo titrirati dozu buprenorfina/naloksona, jer smanjena doza može biti dovoljna kod ovih pacijenata (pogledati dio 4.5).

Opšta upozorenja u vezi sa primjenom opioida

Opioidi mogu uzrokovati ortostatsku hipotenziju kod ambulantnih pacijenata.

Opioidi mogu povećati pritisak cerebrospinalne tečnosti, što može uzrokovati epileptične napade, tako da opioide treba koristiti oprezno kod pacijenata sa povredom glave, intrakranijalnim lezijama, drugim okolnostima u kojima se povećava moždani pritisak ili kod pacijenata sa anamnezom napada.

Opioide treba koristiti oprezno kod pacijenata sa hipotenzijom, hipertrofijom prostate ili stenozom uretre.

Mioza izazvana opioidima, promjene u nivou svijesti ili promjene u percepciji bola kao simptomi bolesti mogu ometati procjenu pacijenta ili maskirati dijagnozu ili klinički tok prateće bolesti.

Opioide treba koristiti oprezno kod pacijenata sa miksedemom, hipotireodizmom ili insuficijencijom kore nadbubrega (npr. Adisonova bolest).

Pokazano je da opioidi povećavaju pritisak u bilijarnom traktu i treba ga oprezno koristiti kod pacijenata sa disfunkcijom bilijarnog trakta.

Opioide treba primjenjivati sa oprezom kod starijih ili iznemoglih pacijenata.

Na osnovu iskustva sa morfinom, istovremena upotreba inhibitora monoamino oksidaze (MAOI) može dovesti do pretjeranog djelovanja opioida (pogledati dio 4.5).

Lijek Bulnexo sadrži laktozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom *Lapp-laktaze* ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom, ne bi trebalo da uzimaju ovaj lijek.

Pedijatrijska populacija

Upotreba kod adolescenata (od 15 do 18 godina)

Zbog nedostatka podataka kod adolescenata (od 15 do 18 godina), pacijente u ovoj uzrasnoj grupi treba pažljivo pratiti tokom liječenja.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijek Bulnexo ne bi trebalo uzimati zajedno sa:

– alkoholnim pićima ili lijekovima koji sadrže alkohol, jer alkohol pojačava sedativni efekat buprenorfina (pogledati dio 4.7).

Lijek Bulnexo treba pažljivo koristiti kada se primjenjuje sa:

– sedativima kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi

Istovremena upotreba opioida sa sedativima kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi, povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresivnog djelovanja na CNS. Doza i trajanje istovremene upotrebe treba da budu ograničeni (pogledati dio 4.4). Pacijente treba upozoriti da je izuzetno opasno samostalno primijeniti neprepisane benzodiazepine tokom terapije ovim lijekom, a takođe ih treba upozoriti da je istovremena upotreba benzodiazepina sa ovim lijekom isključivo dozvoljena samo prema uputstvu njihovog ljekara (pogledati dio 4.4).

- ostalim depresorima centralnog nervnog sistema, drugim opioidnim derivatima (npr. metadon, analgetici i antitusici), određenim antidepresivima, sedativnim antagonistima H1-receptora, barbituratima, anksioliticima, osim benzodiazepina, neurolepticima, klonidinom i srodnim supstancama: ove kombinacije povećavaju depresiju centralnog nervnog sistema. Smanjen nivo pažnje može biti opasan pri upravljanju vozilima i rukovanju mašinama.
- dalje, adekvatna analgezija može biti teško postignuta kada se puni opioidni agonist primjenjuje kod pacijenata koji primaju buprenorfin/nalokson. Postoji mogućnost predoziranja punim agonistom, naročito kada se pokušava prevladati efekat parcijalnog agonista buprenorfina ili kada se nivoi buprenorfina u plazmi smanjuju.
- serotonergičnim lijekovima, kao što su MAO inhibitori, selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI), inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i norepinefrina (SNRI) ili triciklični antidepresivi, jer je rizik od serotoninskog sindroma, potencijalno životno ugrožavajućeg stanja, povećan (pogledati dio 4.4).
- naltrekson i nalmefen su opioidni antagonisti koji mogu blokirati farmakološke efekte buprenorfina. Istovremena primjena tokom liječenja buprenorfinom/naloksonom je kontraindikovana zbog potencijalno opasne interakcije koja može dovesti do iznenadne pojave dugotrajnih i intenzivnih simptoma apstinencije od opioida (pogledati dio 4.3).
- inhibitori CYP3A4: ispitivanje interakcija buprenorfina sa ketokonazolom (snažan inhibitor CYP3A4) dovelo je do povećanja C_{max} i PK-a (površina ispod krive) buprenorfina (približno za 50% i za 70%) i, u manjoj mjeri, norbuprenorfina. Pacijente koji primaju lijek Bulnexo treba pažljivo pratiti, a možda će kod njih biti potrebno smanjenje doze u kombinaciji sa jakim inhibitorima CYP3A4 (npr. sa inhibitorima proteaze, kao što su ritonavir, nelfinavir ili indinavir ili azolnim antimikoticima kao što su ketokonazol ili itrakonazol, makrolidnim antibioticima).
- CYP3A4 induktori: istovremena upotreba induktora CYP3A4 sa buprenorfinom može smanjiti koncentracije buprenorfina u plazmi, što potencijalno dovodi do suboptimalnog liječenja opioidne zavisnosti buprenorfinom. Preporučuje se da pacijente koji primaju buprenorfin/nalokson treba pažljivo pratiti ukoliko su istovremeno primijenjeni i induktori (npr. fenobarbital, karbamazepin, fenitoin, rifampicin). U skladu sa tim, potrebno je prilagoditi dozu buprenorfina ili induktora CYP3A4.
- na osnovu iskustva sa morfinom, istovremena upotreba inhibitora monoaminooksidaze (MAOI) može izazvati pojačanje efekta opioida.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje ili su ograničeni adekvatni podaci o upotrebi buprenorfin/naloksona kod trudnica. Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost (pogledati dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Na kraju trudnoće buprenorfin može izazvati respiratornu depresiju kod novorođenčeta i nakon kratkog perioda primjene. Dugotrajna primjena buprenorfina tokom posljednja tri mjeseca trudnoće može dovesti do sindroma apstinencije kod novorođenčadi (npr. hipertoniya, neonatalni tremor, neonatalna agitacija, mioklonus ili konvulzije). Sindrom se obično pojavljuje od nekoliko sati do nekoliko dana nakon rođenja.

Zbog dugog poluvremena eliminacije buprenorfina, na kraju trudnoće trebalo bi razmotriti mogućnost praćenja neonatalnog razvoja tokom nekoliko dana, da bi se spriječio rizik pojave respiratorne depresije ili sindroma apstinencije kod novorođenčadi.

Osim toga, ljekar treba da procijeni upotrebu buprenorfina/naloksona tokom trudnoće. Buprenorfin/nalokson treba koristiti tokom trudnoće samo ako potencijalna korist prevazilazi potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Nije poznato da li se nalokson izlučuje u mlijeko majke. Buprenorfin i njegovi metaboliti se izlučuju u majčino mlijeko. Kod pacova je utvrđeno da buprenorfin inhibira laktaciju. Prema tome, dojenje treba prekinuti tokom terapije lijekom Bulnexo.

Plodnost

Studije na životinjama pokazale su smanjenje fertiliteta ženki kod visokih doza (sistemska izloženost > 2,4 puta od izloženosti ljudi pri maksimalno preporučenoj dozi buprenorfina od 24 mg, na osnovu AUC vrijednosti), (pogledati dio 5.3).

4.7. Uticaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rada na mašinama

▲ *Trigonik, lijek sa snažnim uticajem na psihofizičke sposobnosti (zabrana upravljanja motornim vozilima i mašinama).*

§ - *opojna droga.*

Buprenorfin/nalokson malo do umjereno utiču na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama kada se primjenjuje kod opioidno zavisnih pacijenata. Ovaj lijek može izazvati pospanost, vrtoglavicu ili poremećenu sposobnost razmišljanja, naročito na početku liječenja i prilagođavanja doze. Ako se uzima zajedno sa alkoholom ili depresorima centralnog nervnog sistema, uticaj će vjerovatno biti izraženiji (pogledati dijelove 4.4. i 4.5).

Pacijente treba upozoriti da buprenorfin/nalokson može uticati na njihovu sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena djelovanja

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljena neželjena djelovanja u vezi sa liječenjem, prijavljena tokom kliničkih ispitivanja bila su konstipacija i simptomi koji su najčešće povezani sa prekidom primjene lijeka (tj. nesаница, glavobolja, mučnina, hiperhidroza i bol). Ozbiljnim su smatrane neke prijave epileptičnih napada, povraćanje, dijareja i povišene vrijednosti rezultata testova funkcije jetre.

Tabelarna lista neželjenih dejstava

Tabela 1 prikazuje neželjena djelovanja prijavljena tokom ključnih kliničkih ispitivanja u kojima su 342 od 472 pacijenta (72,5%) prijavila neželjena djelovanja, kao i neželjena djelovanja koja su prijavljena tokom postmarketinškog praćenja.

Učestalost mogućih neželjenih dejstava navedenih u nastavku definisana je korištenjem sljedeće konvencije: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), i nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 1. Neželjena djelovanja na osnovu podataka tokom terapije, podataka iz kliničkih studija i postmarketinškog iskustva buprenorfin/naloksona

Sistem organa	Vrlo često	Često	Povremeno	Nepoznato
Infekcije i infestacije		Influenca Infekcija Faringitis Rinitis	Infekcija mokraćnih puteva Vaginalna infekcija	
Poremećaji krvi i limfnog sistema			Anemija Leukocitoza Leukopenija Limfadenopatija Trombocitopenija	
Poremećaji imunološkog sistema			Preosjetljivost	Anafilaktički šok
Poremećaji metabolizma i prehrane			Smanjen apetit Hiperglikemija Hiperlipidemija Hipoglikemija	

Psihijatrijski poremećaji	Nesanica	Anksioznost Depresija Smanjen libido Nervoza Abnormalno razmišljanje	Neuobičajeni snovi Agitacija Apatija Depersonalizacija Zavisnost od lijeka Euforično raspoloženje Hostilnost (neprijateljstvo)	Halucinacije
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Migrena Vrtoglavica Hipertonija Parestezije Somnolencija	Amnezija Hiperkinezija Napad Poremećaj govora Tremor	Hepatična encefalopatija Sinkopa
Poremećaji oka		Ambliopija Poremećaj suzenja	Konjunktivitis Mioza	
Poremećaji uha i labirinta				Vertigo
Srčani poremećaji			Angina pectoris Bradikardija Infarkt miokarda Palpitacije Tahikardija	
Vaskularni poremećaji		Hipertenzija Vazodilatacija	Hipotenzija	Ortostatska hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Kašalj	Astma Dispneja Zijevanje	Bronhospazam Respiratorna depresija
Gastrointestinalni poremećaji	Konstipacija Nauzeja	Abdominalni bol Dijareja Dispepsija Flatulencija Povraćanje	Ulceracije u ustima Promjena boje jezika	
Hepatobilijarni poremećaji				Hepatitis Akutni hepatitis Žutica Hepatična nekroza Hepatorenalni sindrom
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Hiperhidroza	Pruritus Osip Urtikarija	Akne Alopecija Eksfolijativni dermatitis Suva koža Izraslina na koži	Angioedem
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Bol u leđima Artralgija Spazmi mišića Mialgija	Artritis	
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Abnormalnosti urina	Albuminurija Dizurija Hematurija Nefrolitijaza	

			Retencija urina	
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki		Eretilna disfunkcija	Amenoreja Poremećaj ejakulacije Menoragija Metroragija	
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Sindrom apstinencije	Astenija Bol u grudima Drhtavica Pireksija Malaksalost Bol Periferni edem	Hipotermija	Neonatalni sindrom apstinencije
Pretrage		Promijenjeni nalazi testova funkcije jetre Smanjena tjelesna težina	Povišene vrijednosti kreatinina u krvi	Povišene vrijednosti transaminaza
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije		Povreda	Toplotni udar	

Opis odabranih neželjenih dejstava

U slučajevima intravenozne zloupotrebe lijeka, neka neželjena djelovanja su prije povezana sa činom zloupotrebe nego sa lijekom i uključivala su lokalne reakcije, ponekad septičke (apsces, celulitis) i potencijalno ozbiljan akutni hepatitis i druge akutne infekcije kao što su pneumonija, endokarditis (pogledati dio 4.4).

Kod pacijenata koji imaju izrazitu zavisnost od lijeka, inicijalna primjena buprenorfina može dovesti do sindroma apstinencije sličnog onom uzrokovanim primjenom naloksona (pogledati dijelove 4.2. i 4.4).

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijavljivanja sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBiH. Prijava se može dostaviti:

- posredstvom softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
- posredstvom odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet stranici Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi

Depresija disanja kao rezultat depresije centralnog nervnog sistema je primarni simptom koji zahtijeva intervenciju u slučaju predoziranja jer može dovesti do respiratornog aresta i smrti. Znaci predoziranja mogu takođe uključivati somnolenciju, ambliopiju, miozu, hipotenziju, mučninu, povraćanje i/ili poremećaje govora.

Terapija

Potrebno je primijeniti opšte suportivne mjere, uključujući strogo praćenje respiratornog i srčanog statusa pacijenta. Trebalo bi sprovesti simptomatsko liječenje respiratorne depresije i standardne mjere intenzivne njege. Potrebno je osigurati protok vazduha i asistirano ili kontrolisano disanje. Pacijenta treba prenijeti na odjeljenje u okviru koga su dostupni svi aparati za reanimaciju.

Ako pacijent povraća, mora se voditi računa da se spriječi aspiracija vomitusa.

Preporučuje se upotreba opioidnog antagonista (tj. naloksona) uprkos umjerenom efektu koji taj antagonist može imati u otklanjanju respiratornih simptoma predoziranja buprenorfina u poređenju sa njegovim efektima na pune agoniste opioida.

Ako se koristi nalokson, potrebno je uzeti u obzir dugo trajanje djelovanja buprenorfina prilikom određivanja dužine terapije i medicinskog nadzora potrebnog za otklanjanje efekata predoziranja. Nalokson se može eliminisati brže od buprenorfina, što omogućava povratak prethodno kontrolisanih simptoma predoziranja buprenorfinom, tako da može biti potrebna kontinuirana infuzija. Ako infuzija nije moguća, možda će biti potrebno ponovljeno doziranje naloksona. Brzinu intravenske infuzije trebalo bi titrirati prema odgovoru pacijenta.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Ostali lijekovi koji djeluju na nervni sistem, lijekovi koji se upotrebljavaju u opioidnoj zavisnosti

Oznaka Anatomske terapijske klasifikacije (ATC): N07BC51

Mehanizam djelovanja

Buprenorfin je opioidni parcijalni agonist/antagonist koji se vezuje za μ (μ) i κ (κ) opioidne receptore u mozgu. Njegova aktivnost u terapiji opioidnog održavanja pripisuje se njegovom sporom reverzibilnom vezivanju za μ -opioidne receptore što tokom dužeg perioda može smanjiti potrebu zavisnih pacijenata za opioidima.

Tokom studija kliničke farmakologije primijećeni su opioidni agonistički „efekti plafona” kod lica zavisnih od opioida.

Nalokson je antagonist μ -opioidnih receptora. Kada se primjenjuju oralno ili sublingvalno u uobičajenim dozama kod pacijenata u fazi prekida (povlačenje), nalokson pokazuje mali ili nikakav farmakološki efekat zbog toga što se skoro potpuno metaboliše pri prvom prolazu kroz jetru. Međutim, kada se primjenjuje intravenski kod lica zavisnih od opioida, prisustvo naloksona u lijeku Bulnexo daje značajne efekte opioidnog antagonista i apstinencije od opioida, čime se sprečava intravenska zloupotreba.

Klinička efikasnost

Podaci o efikasnosti i bezbjednosti buprenorfina/naloksona prvenstveno su dobijeni iz jednogodišnjeg kliničkog ispitivanja, koje uključuje četvorosedmično randomizovano dvostruko slijepo upoređivanje buprenorfina/naloksona, buprenorfina i placeba, praćeno 48-sedmičnom studijom o bezbjednosti buprenorfina/naloksona. U ovom ispitivanju, 326 lica – zavisnika od heroina bilo je nasumično randomizovano: 16 mg na dan buprenorfina/naloksona, 16 mg na dan buprenorfina ili placeba. Kod ispitanika koji su randomizovani u jednu od dvije grupe koje su primale aktivni tretman, doziranje je započeto sa 8 mg buprenorfina prvog dana, a drugog dana ispitanici su dobili 16 mg (dva puta po 8 mg) buprenorfina. Trećeg dana, oni koji su randomizovani u grupi da primaju buprenorfin/nalokson su prebačeni na kombinaciju tableta. Ispitanici su se svakodnevno javljali na kliniku (od ponedjeljka do petka) radi procjene doziranja i efikasnosti liječenja. Potrebne doze za vikend izdavane su im za uzimanje kod kuće. Prvo primarno istraživanje u ispitivanju je bilo da se procijeni efikasnost buprenorfina i buprenorfina/naloksona pojedinačno u odnosu na placebo. Procenat uzoraka urina prikupljenih tri puta sedmično koji su bili negativni na opioide koji nisu bili u ispitivanju bio je statistički veći za buprenorfin/nalokson u odnosu na placebo ($p < 0,0001$), i za buprenorfin u odnosu na placebo ($p < 0,0001$).

U dvostruko slijepoj i sa dvostruko placebom kontrolisanom ispitivanju u paralelnim grupama koje porede etanolni rastvor buprenorfina sa aktivnom kontrolom punog agonista, 162 ispitanika je randomizovano da primi sublingvalno 8 mg/dan etanolnog rastvora buprenorfina (doza koja je približno uporediva sa dozom od 12 mg/dan buprenorfina/naloksona), ili dvije relativno niske doze aktivne kontrole, od kojih je jedna bila dovoljno niska da služi kao alternativna placebo tokom tri do deset dana faze indukcije, 16 sedmica faze održavanja i sedam sedmica faze detoksikacije. Do trećeg dana buprenorfin je titriran do doze održavanja; doze aktivnih kontrola titrirale su se postepeno. Na osnovu broja ispitanika koji su ostali na liječenju i procenta uzoraka urina prikupljenih tri puta sedmično i negativnih na opioide koji nisu bili u ispitivanju, buprenorfin je bio efikasniji u zadržavanju heroinskih zavisnika na liječenju i na smanjenju njihove upotrebe opioda za vrijeme liječenja. Efikasnost buprenorfina u dozi od 8 mg/dan bila je slična onoj umjerene aktivne kontrolne doze, ali ekvivalencija nije dokazana.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Buprenorfin

Apsorpcija

Kada se uzima oralno, buprenorfin prolazi kroz metabolizam prvog prolaza sa N-dealkilacijom i glukurokonjugacijom u tankom crijevu i jetri. Upotreba ovog lijeka oralnim putem je zato neodgovarajuća.

Maksimalna koncentracija u plazmi se postiže 90 minuta nakon sublingvalne primjene. Koncentracije buprenorfina u plazmi su se povećale sublingvalnom primjenom buprenorfina/naloksona. I C_{max} i AUC buprenorfina su se povećali sa povećanjem doze (u opsegu od 4 mg do 16 mg), iako povećanje nije bilo proporcionalno dozi, nego manje.

Tabela 2. Srednji farmakokinetički parametri buprenorfina

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

Tabela 3: Promjene farmakokinetičkih parametara pri sublingvalnoj ili bukalnoj primjeni buprenorfin/nalokson filma u poređenju sa buprenorfin/nalokson sublingvalnim tabletama

Doziranje	Farmakokinetički parametar	Povećanje buprenorfina			Farmakokinetički parametar	Povećanje naloksona		
		Poređenje sublingv. filma i sublingv. tablete	Poređenje bukalnog filma i sublingv. tablete	Poređenje bukalnog filma i sublingv. filma		Poređenje sublingv. filma i sublingv. tablete	Poređenje bukalnog filma i sublingv. tablete	Poređenje bukalnog filma i sublingv. filma
1 × 2 mg/0.5 mg	C_{max}	22%	25%	-	C_{max}	-	-	-
	AUC _{0-last}	-	19%	-	AUC _{0-last}	-	-	-
2 × 2 mg/0.5 mg	C_{max}	-	21%	21%	C_{max}	-	17%	21%
	AUC _{0-last}	-	23%	16%	AUC _{0-last}	-	22%	24%
1 × 8 mg/2 mg	C_{max}	28%	34%	-	C_{max}	41%	54%	-
	AUC _{0-last}	20%	25%	-	AUC _{0-last}	30%	43%	-
1 × 12 mg/3 mg	C_{max}	37%	47%	-	C_{max}	57%	72%	9%
	AUC _{0-last}	21%	29%	-	AUC _{0-last}	45%	57%	-
1 × 8 mg/2 mg	C_{max}	-	27%	13%	C_{max}	17%	38%	19%
	AUC _{0-last}	-	23%	-	AUC _{0-last}	-	30%	19%

plus 2 x 2 mg/0.5 mg								
-------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--

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

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

Distribucija

Nakon apsorpcije buprenorfina slijedi faza brze distribucije (poluvrijeme distribucije od dva sata do pet sati).

Buprenorfin je visoko lipofilan, što dovodi do brzog prodora kroz krvno-moždanu barijeru.

Buprenorfin se približno 96% vezuje za proteine, prvenstveno za alfa i beta globulin.

Biotransformacija

Buprenorfin se primarno metaboliše kroz N-dealkilaciju jetrenim mikrosomalnim CYP3A4. Matični molekul i primarni dealkilirani metabolit, norbuprenorfin, podliježu naknadnoj glukuronidaciji. Norbuprenorfin se *in vitro* vezuje za opioidne receptore; međutim, nije poznato da li norbuprenorfin doprinosi ukupnom efektu buprenorfina/naloksona.

Eliminacija

Eliminacija buprenorfina je dvo- ili tri-eksponencijalna, a srednji poluživot eliminacije iz plazme je 32 sata. Buprenorfin se izlučuje fecesom (~70%) žučnim izlučivanjem glukurokonjugovanih metabolita, dok se ostatak (~30%) izlučuje urinom.

Linearnost/nelinearnost

C_{max} i AUC buprenorfina povećavali su se linearno sa povećanjem doze (u opsegu od 4 do 16 mg), iako povećanje nije bilo direktno proporcionalno dozi.

Nalokson

Apsorpcija

Nakon sublingvalne primjene buprenorfina/naloksona, koncentracije naloksona u plazmi su niske i brzo opadaju. Srednje vršne koncentracije naloksona u plazmi bile su preniske da bi se procijenila proporcija doze. Nije utvrđeno da nalokson utiče na farmakokinetiku buprenorfina, a slične koncentracije buprenorfina u plazmi se postižu i sublingvalnim tabletama buprenorfina i buprenorfin/nalokson sublingvalnim filmom.

Distribucija

Nalokson se približno 45% vezuje za proteine, prvenstveno za albumin.

Biotransformacija

Nalokson se metaboliše u jetri, prvenstveno konjugacijom glukuronida, i izlučuje se urinom.

Nalokson se podvrgava direktnoj glukuronidaciji u nalokson 3-glukuronid, kao i N-dealkilaciji i redukciji 6-okso grupe.

Eliminacija

Nalokson se izlučuje urinom, sa srednjim poluvremenom eliminacije iz plazme u rasponu od 0.9 do 9 sati.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Nema dostupnih podataka o farmakokinetici kod starijih pacijenata.

Oštećenje funkcije bubrega

Eliminacija putem bubrega ima relativno malu ulogu (~30%) u ukupnom klirensu buprenorfina/naloksona. Nije potrebna modifikacija doza zasnovana na bubrežnoj funkciji, ali se preporučuje oprez kada se doza primjenjuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (pogledati dio 4.3).

Oštećenje funkcije jetre

Efekat oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku buprenorfina i naloksona ocijenjen je u postmarketinškom istraživanju.

U Tabeli 4 sumirani su rezultati kliničkog ispitivanja u kojem je izloženost buprenorfinu i naloksonu određena nakon primjene 2 mg/0,5 mg sublingvalnih tableta buprenorfina/naloksona kod zdravih lica i kod lica sa oštećenjem funkcije jetre.

Tabela 3. Uticaj oštećenja funkcije jetre na farmakokinetičke parametre buprenorfina i naloksona poslije primjene buprenorfina/naloksona (relativna promjena u odnosu na zdrava lica)			
FK parametar	Blago oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh Class A) (n = 9)	Umjereno oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh Class B) (n = 8)	Teško oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh Class 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 grupi	Povećanje od 1,6 puta	Povećanje od 2,8 puta
Nalokson			
C_{max}	Slično kontrolnoj grupi	Povećanje od 2,7 puta	Povećanje od 11,3 puta
AUC_{last}	Povećanje od 0,2 puta	Povećanje od 3,2 puta	Povećanje od 14 puta

Sveukupno, izloženost buprenorfinu u plazmi povećana je približno tri puta, a izloženost naloksonu u plazmi povećana je 14 puta kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kombinacija buprenorfina i naloksona ispitivana u ispitivanjima akutne toksičnosti i toksičnosti ponovljenih doza kod životinja (do 90 dana kod pacova). Nije primijećeno sinergističko povećanje toksičnosti. Neželjeni efekti su bili bazirani na poznatoj farmakološkoj aktivnosti opioidnih agonističkih i/ili antagonističkih supstanci.

Kombinacija (4:1) buprenorfin-hidroklorida i nalokson-hidroklorida nije imala mutagene efekte u ispitivanju mutagenosti na bakterijama (Amesov test) i nije bila klastogena u *in vitro* citogenetičkom ispitivanju u ljudskim limfocitima ili u intravenskom mikronukleusnom testu kod pacova.

Studije uticaja na reprodukciju oralnom primjenom buprenorfina:naloksona (odnos 1:1) ukazuju na to da se kod pacova pojavila embrioletnost pri svim toksičnim dozama. Najniža ispitivana doza kojoj su pacovi bili izloženi odgovarala je umnošcima od 1 put izloženosti za buprenorfin i 5 puta za nalokson pri maksimalnoj terapijskoj dozi za ljude izračunate na osnovu mg/m². Nije primijećena razvojna toksičnost kod zečeva pri maternalno toksičnim dozama. Pored toga, ni teratogenost nije primijećena niti kod pacova ili zečeva. Peripostnatalna studija nije sprovedena sa buprenorfinom/naloksonom; međutim, oralna primjena visokih doza buprenorfina tokom gestacije i laktacije rezultirala je teškim okotom (moguće kao rezultat sedativnog efekta buprenorfina), visokim neonatalnim mortalitetom i blagim odgađanjem razvoja nekih neuroloških funkcija (refleks uspravljanja i reakcija trzanja) kod neonatalnih pacova.

Davanjem buprenorfina/naloksona zajedno sa hranom kod pacova u dozi od 500 ppm ili većoj dovela je do smanjenja plodnosti, što se pokazalo smanjenjem stope začeća ženki pacova. Davanje buprenorfina/naloksona sa hranom u dozi od 100 ppm (procijenjena izloženost odgovara onoj od oko 2,4 puta većoj vrijednosti za buprenorfin za ljude pri dozi od 24 mg buprenorfina/naloksona na bazi AUC-a, koncentracije naloksona u plazmi su bile ispod granice detekcije kod pacova) nije imala nikakav negativni uticaj na plodnost kod ženki.

Studija kancerogenosti sa buprenorfinom/naloksonom sprovedena je kod pacova u dozama od 7 mg/kg/dan, 30 mg/kg/dan i 120 mg/kg/dan, sa procijenjenim ekspozicijama od 3 puta do 75 puta, zasnovane na dnevnoj sublingvalnoj dozi od 16 mg izračunatom na mg/m² za ljude. Statistički značajno povećanje incidencije benignih adenoma intersticijskih (Leidigovih) ćelija testisa zabilježeno je u svim doznim grupama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

laktoza, monohidrat,
manitol (E421),
kukuruzni škrob,
povidon K 30,
limunska kiselina, bezvodna,
natrijum-citrat,
aroma limete,
aroma limuna,
acesulfam-kalijum,
natrijum-stearilfumarat.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

2 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek treba čuvati na temperaturi do 30°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Tablete su pakovane u blister pakovanje od PA-Alu-PVC/Alu-PET folije. Blister je djeljiv na pojedinačne doze sa sigurnosnom zaštitom za djecu, sa 7 tableta.

Kartonska kutija sadrži 7 tableta (1 blister) ili 28 tableta (4 blistera), uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti prema lokalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept napisan u dva primjerka, sa oznakom „kopija“ na drugom primjerku i naznačenjem radnog broja knjige evidencije o izdatom receptu.

7. PROIZVOĐAČ

ALKALOID AD Skopje
Bul. Aleksandar Makedonski br. 12

Odobreno
ALMBIH
23.3.2022.

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

Proizvođač gotovog lijeka

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br. 12

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

Nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

ALKALOID d. o. o Sarajevo

Isevića sokak 6, Sarajevo

Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Bulnexo, 2 mg/0,5 mg, 7 sublingvalne tablete 04-07.3-1-5810/18 od 25.03.2020.

Bulnexo, 2 mg/0,5 mg, 28 sublingvalne tablete 04-07.3-1-5812/18 od 25.03.2020.

**Odobreno
ALMBIH
23.3.2022.**