**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Булнексо 2 mg/0,5 mg сублингвални таблетки

Bulnexo 2 mg/0,5 mg sublingual tablets

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка сублингвална таблетка съдържа 2 mg бупренорфин (*buprenorphine*) (като хидрохлорид) и

0,5 mg налоксон (*naloxone*) (като хидрохлорид дихидрат).

Помощни вещества с известно действие

Всяка сублингвална таблетка съдържа 27,34 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Сублингвална таблетка

Бяла до почти бяла, кръгла, двойно изпъкнала, необвита таблетка с диаметър 6,5 mm, с релефен надпис "N2" от едната страна и лого "↑" от другата.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Те рапевтични показания**

Заместващо лечение на зависимост от опиоидни наркотични вещества, като част от медицинско, социално и психологично лечение. Предназначението на компонента налоксон е да предотврати неправилната интравенозна злоупотреба. Лечението е предназначено за прилагане на възрастни и юноши на възраст над 15 години, които са дали съгласието си да бъдат лекувани за наркомания.

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението трябва да се провежда под наблюдението на лекар с опит в лечението на опиатна зависимост/наркомания.

*Предпазни мерки, които трябва да се вземат преди индукция*

Преди започване на лечението трябва да се определи видът на наркотичната зависимост (т.e. наркотици с продължително или кратко действие), времето от последното приемане на опиати и степента на наркотичната зависимост. За да се избегне отключване на абстиненция, трябв а да се направи индукция с бупренорфин/налоксон или само с бупренорфин при поява на обективни и ясни признаци на абстиненция [доказани напр. от скор, които означава лека до умерена абстиненция по валидираната клинична скала за опиоидна абстиненция (Clinical Opioid Withdrawal Scale, COWS).

* За пациенти, зависими от хероин или наркотици с кратко действие, първата доза бупренорфин/налоксон трябва да се вземе при поява на признаци на абстиненция, но не по-рано от 6 часа, след като пациентът за последен път е взел наркотици.
* За пациенти приемащи метадон, дозата на метадона трябва да се намали до не повече от 30 mg/ден, преди да се започне лечение с бупренорфин/налоксон. Когато се започва лечение с бупренорфин/налоксон трябва да се има предвид дългия полуживот на метадона. Първата доза бупренорфин/налоксон трябва да се вземе само при поява на признаци на абстиненция, но не по-рано от 24 часа, след като пациентът е вземал за последен път метадон. Бупренорфинът може да ускори симптомите на абстиненция при пациенти с метадонова зависимост.

Дозировка

*Начална терапия (индукция)*

Препоръчителната начална доза при възрастни и юноши на възраст над 15 години е една до две таблетки Булнексо 2 mg/0,5 mg. В ден първи може да се приложат още една до две таблетки Булнексо 2 mg/0,5 mg в зависимост от индивидуалните нужди на пациента.

През периода на начална терапия се препоръчва ежедневно наблюдение на прилагането, за да се осигури правилно сублингвално поставяне на дозата и да се наблюдава отговорът на пациента към лечението като указателен за титриране до ефективна доза в зависимост от клиничния ефект.

*Корекция на дозата и поддържащо лечение*

След въвеждане на лечението в ден първи, пациентът трябва да бъде стабилизиран на поддържаща доза през следващите няколко дни чрез постепенно коригиране на дозата според клиничния ефект при отделния пациент. Титрирането на дозата на стъпки от 2-8 mg бупренорфин се ръководи от преоценката на клиничния и психологичен статус на пациента, като не трябва да надвишава максимална еднократна дневна д оза от 24 mg бупренорфин.

*По-малка от дневната доза*

След като бъде постигнато задоволително стабилизиране, честотата на дозиране може да се намали до дозиране през ден при двукратната индивидуално титрирана дневна доза. Например, ако пациентът е стабилизиран на ежедневна доза от 8 mg бупренорфин, може да се прилагат

16 mg бупренорфин през ден, като не се дава доза в междинните дни. При някои пациенти, след като бъде постигнато задоволително стабилизиране, честотата на дозиране може да се намали до 3 пъти седмично (например в понеделник, сряда и петък). Дозата в понеделник и сряда трябва да бъде двукратна индивидуално титрирана дневна доза, а дозата в петък трябва да бъде три пъти индивидуално титрираната дневна доза, като в междинните дни няма приложение на доза. Дневната доза обаче не трябва да надвишава 24 mg бупренорфин. Тази схема може да не е подходяща за пациенти, които имат нужда от титрирана дневна доза > 8 mg бупренорфин/ден.

*Медицинско прекpamяване на лечението*

След постигане на задоволително стабилизиране, ако пациентът е съгласен, дозировката може постепенно да се намали до по-ниска поддържаща доза; в някои благоприятни случаи лечението може да бъде прекратено. Предлаганите дози от 2 mg/0,5 mg и 8 mg/2 mg позволяват низходящо титриране на дозата. За пациенти, които може да изискват по-ниска доза бупренорфин, може да се използва дозата бупренорфин от 0,4 mg. След медицинското прекратяване на лечението пациентите трябва да бъдат наблюдавани поради възможността от рецидив.

Специални популации

*Старческа възраст*

Безопасността и ефикасността на бупренорфин/налоксон при пациенти в старческа възраст над 65 години, не са установени. Не могат да се направят препоръки за дозирането.

*Чернодробно увреждане*

Препоръчва се преди започване на лечението да се направят изходни чернодробни функционални изследвания и да се документира статус ът по отношение на вирусен хепатит. Пациенти, които са с положителна реакция за вирусен хепатит, провеждат съпровождащо лечение с лекарствени продукти (вж. точка 4.5) и/или имат чернодробна дисфункция, са с риск за ускорено чернодробно увреждане. Препоръч ва се редовно проследяване на чернодробната функция (вж. точка 4.4).

Двете активни вещества на Булнексо, бупренорфин и налоксон, се метаболизират екстензивно в черния дроб и са установени по-високи плазмени нива на бупренорфин и налоксон при пациенти с умерено и тежко чернодробно увреждане. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на внезапна абстиненция, токсичност или предозиране, причинени от повишените нива на налоксон и/или бупренорфин. Не е известно дали и двете активни вещества се засягат в еднаква степен.

Тъй като е възможно фармакокинетиката на бупренорфин/налоксон да бъде променена при пациенти с чернодробно увреждане, препоръчително е прилагането на по-ниски начални дози и внимателно титриране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Бупренорфин/налоксон е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3 и 5.2).

*Бъбречно увреждане*

Не се налага промяна на дозата бупренорфин/налоксон при пациенти с бъбречно увреждане. Препоръчва се прилагането при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) да става внимателно (вж. точки 4.4 и 5.2).

*Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на бупренорфин/налоксон при деца на възраст под 15 години не са установени. Няма налични данни.

Начин на приложение

Лекарите трябва да предупредят пациентите, че единственият ефикасен и безопасен път на приложение на този лекарствен продукт е сублингвалният (вж. точка 4.4). Таблетката трябва да се постави под езика до пълното й разтваряне. Пациентите не трябва да преглъщат или консумират храна или напитки, докато таблетката не се разтвори напълно.

Дозата се състои от няколко таблетки Булнексо с различно количество на активното вещество, които може да бъдат приемани едновременно или на две отделни части; втората част се приема веднага след разтварянето на първата част.

**4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Тежка дихателна недостатъчност.

Тежко чернодробно увреждане.

Остър алкохолизъм или *делириум тременс*.

Едновременно приложение на опиоидни антагонисти (налтрексон, налмефен) за лечение на алкохолна или опиоидна завасимост.

**4.4 Специални пре дупре ждения и предпазни мерки при употреба**

Не правилнa употреба, злоупотреба и отклоняване

Бупренорфин може да се използва неправилно или с него да се злоупотребява, както и с другите наркотици, законни или незаконни. Някои рискове при неправилно приложение и злоупотреба включват предозиране, разпространение на кръвни вирусни или локализирани и системни инфекции, потискане на дишането и чернодробно увреждане. Неправилното приложение на бупренорфин от хора, които не са пациенти, е свързано с допълнителен риск от поява на нови индивиди с наркотична зависимост, при които бупренорфин се явява основен наркотик. Това може да стане в случаи на разпространяване на лекарствения продукт за незаконнa употреба директно от пациенти, за които той е предназначен или ако лекарственият продукт не бъде опазен от кражба.

Субоптималното лечение с бупренорфин/налоксон може да предизвика неправилно приложение на лекарствения продукт от пациента, водещо до предозиране или отпадане от лечението. Пациент, който е с недостатъчна доза бупренорфин/налоксон, може да продължи да реагира на симптомите на неконтролирана абстиненция, като предприема самолечение с наркотици, алкохол или други седативи-хипнотици, като например бензодиазепини.

За да се сведе до минимум рискът от неправилно приложение, злоупотреба или отклоняване, лекарите трябва да вземат подходящи предпазни мерки, когато изписват и отпускат бупренорфин, като например да избягват изписване на повече опаковки в началото на лечението и да провеждат визити за проследяване на пациента с клинично наблюдение, съобразено с нуждите на пациента.

Комбинирането на бупренорфин и налоксон в Булнексо има за цел да предотврати неправилното приложение и злоупотребата с бупренорфин. Очаква се неправилното интравенозно или интраназално приложение да е по-малко вероятно при Булнексо, отколкото при самостоятелно прилаган бупренорфин, тъй като налоксонът в Булнексо може да ускори появата на абстиненция при индивиди, зависими от хероин, метадон или други наркотични агонисти.

Риск при едновременна употреба на лекарства със седативно действие, като бензодиазепини или сродни лекарства:

Едновременната употреба на Булнексо 2 mg/0,5 mg сублингвални таблетки с лекарства със седативно действие, като бензодиазепини или сродни лекарства, може да доведе до седация, подтискане на дишането, кома и смърт. Поради тези рискове, едновременно предписване с тези седативни лекарства трябва да бъде запазено за пациенти, при които няма възможност за алтернативно лечение. Ако се вземе решение да се предпише Булнексо 2 mg/0,5 mg сублингвални таблетки едновременно със седативни лекарства, трябва да се използва най-ниската ефективна доза, а продължителността на лечението трябва да бъде възможно най-кратка.

Пациентите трябва да се следят внимателно за признаци и симптоми на подтискане на дишането и седация. В това отношение, настоятелно се препоръчва да се уведомят пациентите и лицата които се грижат за тях, за да са наясно с тези симптоми (вж. точка 4.5).

Подтискане на дишането

Има съобщения за смъртни случаи, дължащи се на подтискане на дишането, когато бупренорфин не се използва в съответстие с информацията за предписване или пък са свързани с едновременното приложение на бупренорфин и други депресанти, като алкохол или други наркотици. Ако бупренорфин се прилага при някои лица без опоидна зависимост, които не понасят въздействията на опиоиди, може да възникне потенциално фатално потискане на дишането.

Този продукт трябва да се използва внимателно при пациенти с астма или дихателна недостатъчност (напр. хронична обструктивна белодробна болест, белодробно сърце, понижен дихателен резерв, хипоксия, хиперкапния, предишно потискане на дишането или кифосколиоза (изкривяване на гръбнака, водещо до потенциална дихателна недостатъчност).

Бупренорфин/налоксон може да предизвика тежко, вероятно фатално, потискане на дишането при деца и лица без зависимост в случай на случайно или преднамерено поглъщане. Пациентите трябва да бъдат предупредени да съхраняват блистера на безопасно място, никога да не го отварят предварително, да го съхраняват далече от досега на деца и други членове на домакинството, както и да не приемат този лекарственя продукт пред деца. Незабавно трябва да се свържете с екип за спешна помощ в случай на случайно поглъщане или при подозрение за поглъщане.

Дихателни нарушения по време на сън

Опиоидите могат да причинят дихателни нарушения по време на сън, включително централна сънна апнея (ЦСА) и нощна хипоксемия. Употребата на опиоиди води до дозозависимо увеличение на риска от ЦСА. При пациенти с ЦСА трябва да се обмисли намаляване на общата доза опиоиди.

Потискане на ЦНС

Бупренорфин/налоксон може да причини сънливост особено когато се приема заедно с алкохол или депресанти на централната нервна система (като транквиланти, седативи или хипнотици) (вж точка 4.5).

Зависимост

Бупренорфин е частичен агонист на µ (мю)-опиоидния рецептор и продължителното приложение води до зависимост от опиоиден тип. Проучванията при животни, както и клиничният опит показват, че бупренорфин може да причини зависимост, но на по-ниско ниво от един пълен агонист като морфина.

Не се препоръчва внезапно прекратяване на лечението, тъй като е възможно да доведе до синдром на абстиненция, който може да бъде с отложено начало.

Хепатит и чернодробни реакции

Има съобщения за остро чернодробно увреждане при опиоид-зависими наркомани, както в клинични изпитвания, така и в постмаркетингови доклади за нежелани лекарствени реакции. Спектърът на аномалиите варира от преходно асимптоматично повишаване на чернодробните трансаминази до случаи на чернодробна недостатъчност, чернодробна некроза, хепаторенален синдром, чернодробна енцефалопатия и смърт. В много случаи наличието на предходни митохондриални увреждания (генетично заболяване, чернодробни ензимни аномалии, инфекция с вирус на хепатит B или хепатит C, злоупотреба с алкохол, анорексия, съпровождащо приложение на други потенциално хепатотоксични лекарствени продукти) и продължаващо инжекционно приложение на наркотици може да има причинна или допринасяща роля. Тези основни фактори трябва да се вземат предвид преди изписването на бупренорфин/налоксон и по време на лечението. Когато се подозира чернодробна реакция, е наложителна допълнителна биологична и етиологична преценка. В зависимост от резултатите приложението на лекарствения продукт може да бъде внимателно преустановено, за да се предотврати абстинентна симптоматика и връщане към незаконната употреба на наркотици. Ако лечението бъде продължено, чернодробната функция трябва да бъде постоянно наблюдавана.

Ускоряване на развитието на синдром на опиоидна абстиненция

Когато започва лечение с бупренорфин/налоксон, лекарят трябва да бъде запознат с профила на бупренорфин като частичен агонист и че той може да ускори развитието на абстиненция при опиоид-зависими пациенти, особено ако се приложи по-малко от 6 часа след последното вземане на хероин или друг опиоид с кратко действие или ако се приложи по-малко от 24 часа след последната доза метадон. През периода на преминаване от бупренорфин или метадон към бупренорфин/налоксон пациентите трябва да бъдат явно наблюдавани, тъй като има съобщения за симптоми на абстиненция. За да се избегне ускоряването на абстиненцията, трябва да се направи индукция с бупренорфин/налоксон при поява на обективни признаци на абстиненция (вж. точка 4.2).

Симптомите на абстиненция може да са свързани и със субоптимално дозиране.

Серотонинов синдром

Съпътстващо приложение на Булнексо и други серотонинергични средства, като например МАО-инхибитори, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI), инхибитори на обратното захващане на серотонин и норепинефрин (SNRI) или трициклични антидепресанти, може да доведе до серотонинов синдром, потенциално животозастрашаващо състояние (вж. точка 4.5).

Ако съпътстващото лечение с други серотонинергични средства е клинично оправдано, се препоръчва внимателно наблюдение на пациента, особено по време на започване на лечението и повишаване на дозата.

Симптомите на серотонинов синдром може да включват промени в психичния статус, автономна нестабилност, невромускулни аномалии и/или стомашно-чревни симптоми.

Ако има съмнение за серотонинов синдром, трябва да се обмисли намаляване на дозата или преустановяване на терапията в зависимост от тежестта на симптомите.

Чернодробно увреждане

Ефектът на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на бупренорфин и налоксон е оценен в пост-маркетингово проучване. Тъй като и бупренорфин и налоксон се метаболизират екстензивно, след приложение на единична доза при пациенти с умерено и тежко чернодробно увреждане, са установени по-високи плазмени нива както за бупренорфин, така и за налоксон, Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на внезапна абстиненция, токсичност или предозиране, причинени от повишени нива на налоксон и/или бупренорфин. Булнексо сублингвални таблетки трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с умерено чернодробно увреждане (вж точка 4.3 и 5.2). При пациенти с тежка чернодробна недостатъчност използването на бупренорфин/налоксон е противопоказано.

Бъбречно увреждане

Бъбречното елиминиране може да е удължено, тъй като 30 % от приложената доза се елиминира през бъбреците. Продуктите от метаболизма на бупренорфин се натрупват при пациентите с бъбречна недостатъчност. Препоръчва се прилагането при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30ml/min) да става внима телно (вж. точки 4.2 и 5.2).

Използване при юноши (възраст 15-<18)

Поради липсата на данни за юноши (възраст 15-<18) пациентите от тази възрастова група трябва да бъдат наблюдавани по-внимателно по време на лечението.

Инхибитори на CYP3A

Лекарствените продукти, които потискат ензима CYP3A4, може да причинят повишени концентрации на бупренорфин. Може да се наложи намаляване на дозата бупренорфин/налоксон. При пациентите, които вече провеждат лечение с инхибитори на CYP3A4, дозата бупренорфин/налоксон трябва да бъде титрирана внимателно, тъй като при тях намалена доза може да е достатъчна (вж. точка 4.5).

Общи предупреждения, свързани с приема на опиоиди

Опиоидите могат да доведат до ортостатична хипот ония при амбулаторните пациенти.

Опиоидите могат да повишат налягането на гръбначномозъчната течност, което може да причини гърчове, затова опиоидите трябва да се използват внимателно при пациенти с травма на главата, вътречерепни лезии, други обстоятелства, при които може да се повиши гръбначномозъчното налягане или анамнеза за гърч.

Опиоидите трябва да се използват внимателно при пациенти с хипотония, хипертрофия на простатата или уретрална стеноза.

Индуцираната от опиоиди миоза, промените в нивото на съзнанието или промените във възприемането на болката като симптом на заболяването могат да попречат на оценяването на пациента или да направят неясно диагностицирането или клиничния ход на съпътстващото заболяване.

Опиоидите трябва да се използват внимателно при пациенти с микседем, хипотиреоидизъм или недостатъчност на надбъбречната кора (напр. болест на Адисън).

При опиоидите е показано, че увеличават налягането в холедоха и трябва да се използват внимателно при пациенти с нарушения на жлъчните пътища.

Опиоидите трябва да се прилагат внимателно при пациенти в старче ска възраст или при изтощени пациенти.

Едновременната употреба на инхибитори на моноаминоксидаза (MAOI) може да доведе до подсилване на ефектите от опиодите въз основа на опита с морфин (вж. точка 4.5).

Булнексо съдържа лактоза. Пациенти с редки наследс твени проблеми на галактозна непоносимост, обща лактазна недостатъчност или глюкозно-галактозна малабсорпция не трябва да приемат това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в една таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

**4.5 В заимодействие с други ле карстве ни продукти и други форми на взаимодействие**

Булнексо не трябва да се приема заедно с:

* алкохолни напитки или лекарствени продукти, съдържащи алкохол, тъй като алкохолът повишава седативния ефект на бупренорфина (вж точка 4.7).

Булнексо трябва да се използва внимателно, когато се прилага едновременно със:

* седативни лекарства, като бензодиазепини или сродни лекарства: едновременната употреба на опиоиди със седативни лекарства, като бензодиазепини или сродни лекарства повишава рискът от седация, подтискане на дишането, кома и смърт, поради адитивния депресиращ ефект на ЦНС. Дозата и продължителността на едновременната употреба трябва да бъдат ограничени (вж. точка 4.4).
* други депресанти на централната нервна система, други опиатни производни (на пр. метадон, аналгетици и антитусиви), определени антидепресанти, седативни H1- рецепторни антагонисти, барбитурати, анксиолитици, различни от бензодиазепини, невролептици, клонидин и сродни вещества: тези комбинации повишават потискането на централната нервна система. Намаленото ниво на бдителност може да направи шофирането и работата с машини опасни.
* Освен това, може да се затрудни постигането на адекватна аналгезия при прилагането на пълен опиоиден агонист при пациентите на бупренорфин/налоксон. Следова телно, съществува възможен риск от свръхдоза с пълен агонист, особено при опитите да се преодолеят частичните агонистични въздействия на бупренорфин или при спадащи плазмени нива на бупренорфин.
* налтрексон и налмефен са опиоидни антагонисти, който може да блокират фармакологичните въздействия на бупренорфин. Едновременното приемане по време на лечение с бупренорфин/налоксон е противопоказано поради потенциално опасното взаимодействие, което може да отключи внезапна проява на продължителни и интензивни симптоми на опиоидна абстиненция (вж. точка 4.3).
* инхибитори на CYP3A4: при проучване на взаимодействието на бупренорфин с кетоконазол (мощен инхибитор на CYP3A4) е установено повишаване на Cmax и AUC (площта под кривата) на бупренорфин (приблизително съответно 50% и 70%) и в по-малка степен – на норбупренорфин. Пациенти, които получават Булнексо, трябва да бъдат под внимателно наблюдение, и при тях може да се наложи намаляване на дозата, ако се комбинира с мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. протеазни инхибитори като ритонавир, нелфинавир или индинавир или азолови противогъбични средства, като кетоконазол или итраконазол, макролидни антибиотици).
* индуктори на CYP3A4: едновременното използване на индуктори на CYP3A4 и бупренорфин може да намали плазмените концентрации на бупренорфин, с което потенциално да доведе до субопитабно лечение на опиоидната зависимост с бупренорфин. Препоръчва се пациентите, получаващи бупренорфин/налоксон, да бъдат наблюдавани внимателно, ако едновременно се прилагат индуктори (напр. фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин, рифампицин). Може да се наложи съответно коригиране на дозата на бупренорфин или на индуктора на CYP3A4.
* едновременното приложение на моноаминооксидазни (MAO) инхибитори може да доведе до усилване на ефектите на опиоидите въз основа на опита с морфин.
* серотонинергични лекарствени продукти, като например МАО-инхибитори, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI), инхибитори на обратното захващане на серотонин и норепинефрин (SNRI) или трициклични антидепресанти, тъй като това може да доведе до серотонинов синдром, потенциално животозастрашаващо състояние (вж. точка 4.4).

**4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Бременност

Липсват адекватни данни от употребата на Булнексо при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хора не е известен.

Към края на бременността бупренорфин може да индуцира потискане на дишането при новородените, дори след кратък период на приложение. Продължителното приложение на бупренорфин през последните три месеца на бременността може да причини синдром на абстиненция при новороденото (напр. хипертония, неонатален тремор, неонатална ажитация, миоклонус или конвулсии). Синдромът по принцип се забавя от няколко часа до няколко дни след раждането.

Поради дългия полуживот на бупренорфин трябва да се вземе предвид наблюдение на новороденото в продължение на няколко дни след края на бременността, за да се предотврати рискът от потискане на дишането или синдром на абстиненция при новороденото.

Освен това, използването на бупренорфин/налоксон по време на брем енността трябва да се прецени от лекар. Бупренорфин/налоксон трябва да се използват при бременност само ако потенциалната полза надхвърля потенциалния риск за плода.

Кърмене

Не е известно дали налоксон се екскретира в кърмата при хора. Бупренорфин и неговите метаболити се екскретират в кърмата при хора. При плъхове е установено, че бупренорфин потиска лактацията. Поради това кърменето трябва да се преустанови по време на лечение със Булнексо.

Фертилитет

Проучванията при животни показват намален фертилитет при женските при високи дози (системна експозиция > 2,4 пъти експозицията при хора при максималната препоръчителна доза от 24 mg бупренорфин на базата на AUC). Вижте точка 5.3.

**4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Бупренорфин/налоксон повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работата с машини, когато се прилага на опиоид зависими пациенти. Продуктът може да причини сънливост, замайване или нарушаване на мисловния процес, особено в периодите на започване на лечението и коригиране на дозата. Ако се взема заедно с алкохол или депресанти на централната нервна система, има вероятност ефектът да бъде по-силно изразен (вж. Точки 4.4 и 4.5).

Пациентите трябва да бъдат предупредени за шофиране и работа с опасни машини, в случай че бупренорфин/налоксон може да повлияе на тяхната способност да участват в подобни дейности.

**4.8 Неже лани ле карствени реакции**

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните свързани с лечението нежелани лекарствени реакции, наблюдавани по време на основните клинични изпитвания, са запек и симптоми, обикновено свързани с абстиненция (напр. безсъние, главоболие, гадене, хиперхидроза и болка). Някои от съобщените случаи на гърчове, повръщане, диария и повишени стойности на чернодробните функционални показатели са преценени като сериозни.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

В Таблица 1. са обобщени нежеланите лекарствени реакции, съобщени при основните клинични изпитвания, в които 342 от 472 пациенти (72,5 %) съобщават за нежелани лекарствени реакции и нежеланите лекарствени реакции, съобщени по време на пост маркетинговото наблюдение.

Честотата на възможните нежелани лекарствени реакции, дадени по-долу, е определена по следната конвенция:

Много чести (≥1/10), Чести (≥1/100 до <1/10), Нечести (≥1/1 000 до <1/100), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

**Таблица 1: Свързани с ле че ние то не же лани ле карстве ни ре акции, съобщавани при клинични изпитвания и постмарке тинговото наблюде ние на бупре норфин/налоксон**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Систе мо- органен клас** | **Много че сти** | **Че сти** | **Не че сти** | **С не изве стна че стота** |
| *Инфекции и инфестации* |  | Грип Инфекция Фарингит Ринит | Инфекция на пикочните пътища.  Вагинална инфекция |  |
| *Нарушения на кръвта и лимфната система* |  |  | Анемия  Левкоцитоза Левкопения Лимфаденопатия Тромбоцитопения |  |
| *Нарушения на имунната система* |  |  | Свръхчувствителност | Анафлактичен шок |
| *Нарушения на метаболизма и храненето* |  |  | Намален апетит Хипергликемия Хиперлипидемия Хипогликемия |  |
| *Психични нарушения* | Безсъние | Тревожност Депресия Понижено либидо Нервност Патологично мислене | Патологични сънища  Възбуда  Апатия  Деперсонализация Лекарствена зависимост  Еуфорично настроение Враждебност | Халюцинации |
| *Нарушения на нервната система* | Главоболие | Мигрена Замаяност Повишен мускулен тонус Парестезии | Амнезия Хиперкинезия  Гърч  Говорно нарушение | Чернодробна енцефалопатия Синкоп |
|  |  | Сънливост | Тремор |  |
| *Нарушения на очите* |  | Амблиопия Нарушение на слъзния апарат | Конюнктивит  Миоза |  |
| *Нарушения на ухото и лабиринта* |  |  |  | Вертиго |
| *Сърдечни нарушения* |  |  | Стенокардя Брадикардя Инфаркт на миокарда Палпитаци Тахикардия |  |
| *Съдови нарушения* |  | Хипертония  Вазодилатация | Хипотония | Ортостатична хипотония |
| *Респираторни, гръдни и медиастина лни нарушения* |  | Кашлица | Астма Диспнея Прозявне | Бронхоспазъм Респираторна депресия |
| *Стомашно- чревни нарушения* | Запек  Гадене | Коремна болка Диария  Диспепся Флатуленция Повръщане | Язви в устата Промяна на цвета на езика |  |
| *Хепатобилиарни нарушения* |  |  |  | Хепатит  Остър хепатит Жълтеница Чернодробна некроза Хепаторенален синдром |
| *Нарушения на кожата и подкожната тъкан* | Хиперхидроза | Сърбеж  Обрив  Уртикария | Акне  Алопеция Ексфолиативен дерматит  Суха кожа  Кожни възли | Ангиоедем |
| *Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителн ата тъкан* |  | Болка в гърба Артралгия Мускулни спазми Миалгия | Артрит |  |
| *Нарушения на бъбреците и пикочните пътища* |  | Промяна в урината | Албуминурия Дизурия Хематурия Нефролитиаза  Задържане на урина |  |
| *Нарушения на възпроизводи-телната система и гърдата* |  | Еректилна дисфункция | Аменорея Нарушена еякулация  Менорагия  Метрорагия |  |
| *Общи нарушения и ефекти на мястото на*  *приложение* | Синдром на лекарствена абстиненция | Астения  Гръдна болка Студени тръпки Пирексия Неразположение Болка  Периферен оток | Хипотермия | Абстинентен синдром при новороденото (вж. точка 4.6) |
| *Изследвания* |  | Отклонения във функционалните чернодробни показатели Намалено тегло | Повишен кръвен креатинин | Повишаване на трансаминазите |
| *Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенция* |  | Наранявания | Топлинен удар |  |

Описание на други избрани нежелани лекарствени реакции

При случаи на неправилно интравенозно приложение на лекарството някои нежелани лекарствени реакции се дължат по-скоро на неправилното приложение, отколкото на лекарствения продукт, и включват локални реакции, понякога септични (абсцес, целулит), и потенциално сериозен остър хепатит и други остри инфекции, като пневмония, ендокардит (вж. точка точка 4.4).

При пациенти с изразена лекарствена зависимост началното приложение на бупренорфин може да причини синдром на лекарствена абстиненция, подобна на свързаната с налоксон (вж. Точка 4.2 и 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна Агенция по Лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

тeл.: +35 928903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

**4.9 Предозиране**

Симптоми

Потискане на дишането в резултат на потискане на централната нервна система е ос новният симптом, налагащ интервенция в случай на предозиране, тъй като може да доведе до респираторен арест и смърт. Признаците за предозиране може да включват също сънливост, амблиопия, миоза, хипотония, гадене, повръщане и/или нарушения на говора.

Овладяване

Лечение: Трябва да се приложат общи поддържащи мерки, включително внимателно наблюдение на респираторния и сърдечен статус на пациента. Трябва да се приложи симптоматично лечение на респираторната депресия и стандартни мерки за интензивно лечение. Трябва да се осигури проходимост на дихателните пътища на пациента и възможност за асистирано или контролирано обдишване. Пациентът трябва да бъде преместен на място, напълно оборудвано за реанимация.

Ако пациентът повръща, трябва да се вземат мерки за пред отвратяване на аспирация на повърнатите материи.

Препоръчва се използването на опиатни агонисти (т.e. налоксон), независимо от скромния ефект, който те имат по отношение на потискане на респираторните симптоми на бупренорфин в сравнение с неговия ефект върху опиати пълни агонисти.

Ако се използва налоксон, когато се определя продължителността на лечението и медицинското наблюдение, необходими за преодоляване на ефектите от предозиране, трябва да се има предвид голямата продължителност на действие на бупренорфин. Налоксон може да се изчисти от организма по-бързо от бупренорфин, което позволява завръщане на симптомите на предозиране с бупренорфин, които преди са били контролирани, така че може да се наложи продължителна инфузия. Ако вливането не е възможно, може да се наложи повторно прилагане на налоксон. Първоначалните дози на налоксон може да достигнат до 2 mg и да се повтараят на всеки 2-3 минути, докато не се постигне задоволителна реакция, но не бива да надвишават 10 mg начална доза. Скоростта на тази интравенозна инфузия трябва да се титрира спрямо реакцията на пациента.

**5. Ф АРМАКОЛОГИЧНИ СВ ОЙСТВ А**

**5.1 Ф армакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Други лекарства, за лечение на нервната система, лекарства използвани при нарушения, свързани с привикване, ATC код: N07BC51.

Механизъм на действие

Бупренорфин е частичен опиатен агонист/антагонист, който се свързва към µ (мю) и κ (kappa) опиоидните рецептори на мозъка. Неговата активност при опиатното поддържащо лечение се дължи на бавните му обратими взаимодействия с µ-опиоидните рецептори, които за продължителен период от време може да сведат до минимум нуждата от наркотици при зависими пациенти.

При клинични фармакологични изпитвания с опиатно зависими индивиди са наблюдавани пределни ефекти на опиатните агонисти.

Налоксон е антагонист на µ-опиатните рецептори. Когато се прилага перорално или сублингвално в обичайни дози на пациенти с опиатните абстиненция, налоксон има слаби до липсващи фармакологични ефекти поради почти пълния метаболизъм при първо преминаване. В същото време*,* когато се прилага интравенозно на опиатно-зависими индивиди, присъствието на налоксон в Булнексо дава изразени опиатно антагонистични ефекти и опиатна абстиненция, което предотвратява интравенозната злоупотреба.

Клинична ефикасност

Данните за ефикасност и безопасност за бупренорфин/налоксон са получени основно от продължило една година клинично изпитване, състоящо се от 4-седмично рандомизирано двойно сляпо сравнение на бупренорфин/налоксон, бупренорфин и плацебо, последвано от 48- седмично изпитване за безопасност на бупренорфин/налоксон. В това изпитване 326 участници с хероинова зависимост са рандомизирани да получават бупренорфин/налоксон 16 mg дневно, 16 mg бупренорфин дневно или плацебо. За участниците рандомизирани за активно лечение, дозирането започва от 8 mg бупренорфин в ден 1, последвано от 16 mg (две по 8 mg) бупренорфин в ден 2. В ден 3 рандомизираните да получават бупренорфин/налоксон преминават на комбинирана таблетка. Участниците посещават клиниката всеки ден (от понеделник до петък) за получаване на доза и оценка на ефикасността. За събота и неделя се предоставят дози за приложение в домашни условия. Основното сравнение в изпитването е да се оцени ефикасността на бупренорфин и бупренорфин/налоксон поотделно спрямо плацебо. Процентът от вземаните три пъти седмично уринни проби, които са отрицателни за невключени в изпитването наркотици, е статистически по-висок както за бупренорфин/налоксон спрямо плацебо (p < 0,0001), така и за бупренорфин спрямо плацебо (p < 0,0001).

В двойно сляпо, двойно замаскирано, паралелно групово изпитване, сравняващо бупренорфин етанолов разтвор с активна контрола пълен агонист, 162 участници са рандомизирани да получават етаноловия сублингвален разтвор на бупренорфин в доза 8 mg/ден (доза, която е приблизително равна на доза от 12 mg/ден бупренорфин/налоксон), или две относително ниски дози активна контрола, една от които е достатъчно ниска, за да служи като алтернатива на плацебо, през продължаваща от ден 3 до ден 10 фаза на индукция, 16-седмична поддържаща фаза и 7-седмична фаза на детоксикация. Бупренорфин се титрира до поддържаща доза към ден 3; дозите за активна контрола се титрират по-постепенно. На базата на оставането в групата за лечение и процента от вземаните три пъти седмично проби урина, отрицателни за невключени в изпитването наркотици, бупренорфин е по-ефикасен от ниската доза на контролата в задържането на хероиновите наркомани за лечение и в намаляването на използваните от тях наркотици, докато провеждат лечението. Ефикасността на бупренорфин, в доза 8 mg дневно е сходна с тази на умерено активната контролна доза, но без да бъде демонстрирана еквивалентност.

**5.2 Ф армакокинетични свойства**

Бупренорфин

Абсорбция

Когато се приема перорално, бупренорфинът претърпява метаболизъм на първо преминаване с N-деалкилиране и глюкороконюгиране в тънките черва и черния дроб. В тази връзка използването на този лекарствен продукт перорално е неподходящо.

Върхови плазмени концентрации се достигат 90 минути след сублингвалното приложение. Плазмените нива на бупренорфин нарастват със сублингвалното дозиране на бупренорфин/налоксон. Както Cmax, така и AUC на бупренорфина се повишават с нарастването на дозата (в диапазона 4-16 mg), макар че повишаването е по-малко от пропорционалното на дозата.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Ф армакокинетиче н параметър** | **бупренорфин/налоксон 4 mg** | **бупренорфин/налоксон 8 mg** | **бупренорфин/налоксон 16 mg** |
| Cmax ng/ml | 1,84 (39) | 3,0 (51) | 5,95 (38) |
| AUC0-48 часа ng/ml | 12,52 (35) | 20,22 (43) | 34,89 (33) |

Разпределение

Абсорбцията на бупренорфин е последвана от бърза фаза на разпределение (полуживот на разпределение 2 до 5 часа).

Биотрансформация и елиминиране

Бупренорфин се метаболизира чрез 14-N-деалкилиране и глюкоконюгация на основната молекула и деалкилирания метаболит. Клиничните данни потвърждават участието на CYP3A4 в N-деалкилирането на бупренорфин. N-деалкилбупренорфин е µ- опиатните агонист със слаба вътрешна активност.

Елиминирането на бупренорфин е би- или три-експоненционално при среден плазмен полуживот от 32 часа.

Бупренорфин се елиминира във фекалиите чрез билиарна екскреция на глюкороконюгираните метаболити (70 %), а останалата част сe елиминира с урината.

Налоксон

Абсорбция и разпределение

След интравенозно приложение, налоксон се разпределя бързо (полуживот на разпределение ~ 4 минути). След перорално приложение налоксон е в почти недоловими нива в плазмата; след сублингвално приложение на бупренорфин/налоксон, плазмената концентрация на налоксон е ниска и бързо се понижава.

Биотрансформация

Лекарственият продукт се метаболизира в черния дроб основно чрез глюкоронидна конюгация, и се екскретира в урината. Средният плазмен полуживот на налоксон е 1,2 часа.

*Специални популации*

*Старческа възраст*

Няма фармакокинетични данни за пациенти в старческа възраст.

*Бъбречно увреждане*

Бъбречното елиминиране играе относително малка роля (~30 %) в общия клирънс на бупренорфин/налоксон. Не се налага изменение на дозата въз основа на бъбречната функция, но се препоръчва дозирането при участници с тежко бъбречно увреждане да става внимателно (вж. точка 4.3).

*Чернодробно увреждане*

Ефектът на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на бупренорфин и налоксон е оценен в постмаркетингово проучване.

Таблица 3. обобщава резултатите от клинично проучване, при което експозицията след приложението на единична доза бупренорфин/налоксон 2,0/0,5 mg сублингвална таблетка е определена при здрави участници и при участници с чернодробно увреждане.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Таблица 3. Ефект на чернодробно увреждане върху фармакокинетичните параметри на бупренорфин и налоксон след приложение на бупренорфин/налоксон (промяна в сравнение със здрави участници)** | | | |
| **PK параметър** | **Леко чернодробно увреждане**  **(Child-Pugh Clas s A) (n=9)** | **Умерено чернодробно увреждане**  **(Child-Pugh Clas s B) (n=8)** | **Тежко чернодробно увреждане**  **(Child-Pugh Clas s C) (n=8)** |
| **Бупренорфин** | | | |
| Cm a x | 1,2- крато повишение | 1,1- кратно повишение | 1,7- кратно повишение |
| AUClast | Подобно на контролата | 1,6- кратно повишение | 2,8- кратно повишение |
|  | | | |
| **Налоксон** | | | |
| Cm a x | Подобно на контролата | 2,7- кратно повишение | 11,3- кратно повишение |
| AUClast | 0,2- кратно повишение | 3,2- кратно повишение | 14,0- кратно повишение |

Като цяло, плазмената експозиция на бупренорфин се увеличава приблизително 3 пъти при тежко увредена чернодробна функция, докато плазмената експозиция на налоксон се увеличава 14 пъти при тежко нарушена чернодробна функция.

**5.3 Предклинични данни за безопасност**

Комбинацията от бупренорфин и налоксон е проучена в изпитвания за остра токсичност и токсичност при многократно дозиране при животни (до 90 дни при плъхове). Не се наблюдава синергично усилване на токсичността. Нежеланите лекарствени реакции са на база известна фармакологична активност на опиатни агонистични и/или антагонистични вещества.

Комбинацията (4:1) от бупренорфин хидрохлорид и налоксон хидрохлорид не е мутагенна при анализ на бактериална мутация (Ames тест) и не е кластогенна при *in vitro* цитогенетичен анализ на човешки лимфоцити или интравенозен микроядрен тест при плъхове.

Репродуктивните проучвания с перорално приложение на бупренорфин/налоксон (отношение 1:1) показват, че ембриолеталитет при плъхове настъпва, когато има данни за токсичност на майката във всички дози. Най-ниската проучена доза представлява многократна експозиция с 1x бупренорфин и 5x налоксон в максималната терапевтична доза за хора, изчислена на база mg/m². Не се наблюдава токсично въздействие върху развитието на зайци при дози, токсични за майката. Освен това не се наблюдава тератогенност нито за плъхове, нито за зайци. Не е провеждано пери-постнатално проучване с бупренорфин/налоксон; в същото време перорално приложени на майките високи дози бупренорфин в гестационния и лактационния период водят до трудно раждане (вероятно поради седативния ефект на бупренорфин), висока неонатална смъртност и леко забавено развитие на някои неврологични функции (рефлекс за ориентиране към повърхността и защитен рефлекс) при новородени плъхове.

Прилагането в храната на бупренорфин при плъхове в дози 500 ppm или по-високи води да намален фертилитет, който се проявява с намалена честота на оплождане на женските екземпляри. Доза в храната от 100 ppm (оценена като експозиция приблизително на 2,4x бупренорфин при доза за хора от 24 mg бупренорфин/налоксон въз основа на AUC, като плазмените нива на налоксон са под границата за откриване при плъхове) няма нежелан ефект върху фертилитета на женските екземпляри.

Проведено е проучване за карциногенност при плъхове с бупренорфин/налоксон в дози 7, 30 и

120 mg/kg/ден при оценена експозиция от 3 до 75 пъти въз основа на ежедневна сублингвална доза за хора от 16 mg, изчислено на база mg/m². При всички групи с различно дозиране се наблюдава статистически значимо повишаване на честотата на доброкачествен аденом на тестикуларните интерстициални (на Leydig) клетки.

**6. Ф АРМАЦЕВ ТИЧНИ ДАННИ**

**6.1 Списък на помощните веще ства**

Лактоза монохидрат

Манитол (Е421)

Царевично нишесте

Повидон K 30

Безводна лимонена киселина

Натриев цитрат

Аромат на лайм

Аромат на лимон

Ацесулфам калий

Натриев стеарил фумарат

**6.2 Не съвме стимости**

Неприложимо

**6.3 Срок на годност**

2 години.

**6.4 Спе циални условия на съхране ние**

Да не се съхранява при температура над 30° C.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**6.5 В ид и съдържание на опаковката**

Отлепващ се блистер с единична доза: защитен от деца от полиамид/алуминий/PVC/алуминий/PET.

Опаковки: 7 х 1 таблетка и 28 х 1 таблетка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

**6.6 Спе циални пре дпазни ме рки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ALKALOID-INT d.o.o.

Šlandrova 4

1231 Ljubljana-Črnuče

Словения

тел.: +386 1 300 42 90

факс: +386 1 300 42 91

имейл: info@alkaloid.si

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20180042

**9. ДАТА НА ПЪРВ О РАЗРЕШАВ АНЕ/ПОДНОВЯВ АНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 7 Март 2018

Дата на последно подновяване:

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТ**

02/2022