

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bupensanduo 2 mg/0,5 mg tabletes lietošanai zem mēles
Bupensanduo 4 mg/1 mg tabletes lietošanai zem mēles
Bupensanduo 8 mg/2 mg tabletes lietošanai zem mēles

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Bupensanduo 2 mg/0,5 mg tabletes lietošanai zem mēles

Katra tablete lietošanai zem mēles satur 2 mg buprenorfinā (*Buprenorphinum*) (hidrohlorīda veidā) un 0,5 mg naloksona (*Naloxonum*) (hidrohlorīda dihidrāta veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete lietošanai zem mēles satur 39,90 mg laktozes.

Bupensanduo 4 mg/1 mg tabletes lietošanai zem mēles

Katra tablete lietošanai zem mēles satur 4 mg buprenorfinā (*Buprenorphinum*) (hidrohlorīda veidā) un 1 mg naloksona (*Naloxonum*) (hidrohlorīda dihidrāta veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete lietošanai zem mēles satur 79,80 mg laktozes.

Bupensanduo 8 mg/2 mg tabletes lietošanai zem mēles

Katra tablete lietošanai zem mēles satur 8 mg buprenorfinā (*Buprenorphinum*) (hidrohlorīda veidā) un 2 mg naloksona (*Naloxonum*) (hidrohlorīda dihidrāta veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete lietošanai zem mēles satur 159,60 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete lietošanai zem mēles.

Bupensanduo 2 mg/0,5 mg tabletes lietošanai zem mēles

Baltas līdz gandrīz baltas, apaļas un abpusēji izliektas tabletes, aptuveni 6,5 mm diametrā, ar dalījuma līniju vienā pusē.

Tableti var sadalīt vienādās devās.

Bupensanduo 4 mg/1 mg tabletes lietošanai zem mēles

Baltas līdz gandrīz baltas, apaļas un abpusēji izliektas tabletes, aptuveni 8,5 mm diametrā, ar dalījuma līniju vienā pusē.

Tableti var sadalīt vienādās devās.

Bupensanduo 8 mg/2 mg tabletes lietošanai zem mēles

Baltas līdz gandrīz baltas, apaļas un abpusēji izliektas tabletes, aptuveni 11,5 mm diametrā, ar dalījuma līniju vienā pusē.

Tableti var sadalīt vienādās devās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Aizvietojoša ārstēšana no opioīdu atkarības medicīniskās, sociālās un psiholoģiskās ārstēšanas ietvaros. Naloksone komponente pievienota ar nolūku atturēt no intravenozas lietošanas. Zāles paredzētas pieaugušajiem un pusaudžiem, kuri vecāki par 15 gadiem un kuri piekrituši atkarības ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanai jānotiek ārsta uzraudzībā, kam ir pieredze opioīdu atkarības ārstēšanā.

Piesardzības pasākumi pirms terapijas uzsākšanas

Pirms terapijas uzsākšanas jānoskaidro opioīdu atkarības tips (proti, ilgstošas vai īslaicīgas darbības opioīds), laiks kopš pēdējās opioīdu lietošanas reizes un opioīdu atkarības pakāpe. Lai izvairītos no abstinences reakciju riska, terapiju ar buprenorfīnu/naloksone vai tikai ar buprenorfīnu drīkst uzsākt tikai tad, ja ir acīmredzami objektīvi un skaidri abstinences simptomi (tos pierāda, piemēram, apstiprinātas klīniskās opioīdu abstinences simptomu skalas (COWS - *Clinical Opioid Withdrawal Scale*) rādītāji, kas atbilst vieglai vai vidēji smagai abstinencei).

- Pacienti ar atkarību no heroīna vai īsas darbības opioīdiem pirmā buprenorfīna/naloksone deva ir jālieto, kad parādās abstinences pazīmes, bet ne ātrāk kā 6 stundas pēc tam, kad pacients pēdējo reizi lietojis opioīdus.
- Pacienti, kuri saņem metadonu, pirms buprenorfīna/naloksone terapijas uzsākšanas metadona deva jāsamazina līdz maksimāli 30 mg dienā. Uzsākot buprenorfīna/naloksone terapiju, jāņem vērā metadona ilgais eliminācijas pusperiods. Pirmo buprenorfīna/naloksone devu drīkst lietot tikai pēc abstinences pazīmju parādīšanās, bet ne ātrāk kā 24 stundas pēc tam, kad pacients pēdējo reizi lietojis metadonu. Buprenorfīns var provocēt abstinences simptomus pacientiem, kuri ir atkarīgi no metadona.

Devas

Sākuma terapija (terapijas uzsākšana)

Ieteicamā sākuma deva pieaugušajiem un pusaudžiem, kuri vecāki par 15 gadiem, ir viena līdz divas Bupensanduo 2 mg/0,5 mg tabletes. Atbilstoši katra pacienta individuālai nepieciešamībai pirmajā terapijas dienā var papildus lietot vienu līdz divas Bupensanduo 2 mg/0,5 mg tabletes.

Terapijas sākuma periodā ir ieteicams uzraudzīt devas lietošanu katru dienu, lai nodrošinātu pareizu devas novietošanu zem mēles un novērotu pacienta reakciju uz zālēm, kas kalpo kā vadlīnija efektīvai devas pielāgošanai atkarībā no klīniskās iedarbības.

Devas pielāgošana un uzturošā terapija

Pēc terapijas uzsākšanas pirmajā dienā pacients dažās nākamajās dienās ir jāstabilizē ar balstdevu, pakāpeniski pielāgojot devu atbilstoši katra pacienta klīniskajai atbildes reakcijai. Buprenorfīna devu pielāgo ar 2-8 mg soli, vadoties pēc pacienta klīniskā un psiholoģiskā stāvokļa pārvērtēšanas. Nedrīkst pārsniegt vienreizējo maksimālo dienas devu 24 mg buprenorfīna.

Lietošana retāk nekā reizi dienā

Pēc tam, kad pacienta stāvoklis ir apmierinoši stabilizējies, devas lietošanas biežumu var samazināt līdz vienai reizei katru otro dienu, lietojot dubultu individuāli pielāgotu dienas devu. Piemēram, pacients, kura stāvoklis stabilizēts ar 8 mg buprenorfīna dienas devu, var lietot 16 mg buprenorfīna katru otro dienu, nelietojot devu nepāra dienās. Dažiem pacientiem pēc apmierinoši stabila klīniskā stāvokļa panākšanas devas lietošanas biežumu var mazināt līdz 3 reizēm nedēļā (piemēram, pirmdienā, trešdienā un piektdienā). Pirmdien un trešdien devai jābūt dubultai un piektdien – trīskāršai individuāli pielāgotajai dienas devai, bet pārējās nedēļas dienās deva netiek lietota. Tomēr

vienas dienas deva nedrīkst pārsniegt 24 mg buprenorfīna. Pacientiem, kuriem nepieciešamā pielāgotā dienas deva > 8 mg buprenorfīna dienā, šī shēma var izrādīties nepiemērota.

Terapijas izbeigšana

Panākot apmierinošu stāvokļa stabilizēšanos, ja pacients tam piekrīt, devu var pakāpeniski samazināt līdz mazākajai balstdevai; atsevišķos labvēlīgos gadījumos terapiju var pārtraukt. Tā kā ir pieejamas 2 mg/0,5 mg un 8 mg/2 mg devas, iespējama lejupejoša devas pielāgošana. Pacientiem, kuriem var būt nepieciešama mazāka buprenorfīna deva, var lietot 0,4 mg buprenorfīna. Pēc terapijas beigām pacienti rūpīgi jānovēro, jo iespējams recidīva risks.

Lietoto zāļu maiņa starp buprenorfīnu un buprenorfīnu/naloksonu

Lietojot zem mēles, buprenorfīnam/naloksonam un buprenorfīnam ir līdzīga klīniskā iedarbība un tie ir savstarpēji aizstājami; tomēr, pirms buprenorfīnu/naloksonu maina uz buprenorfīnu vai otrādi, zāļu parakstītājam un pacientam jāpiekrīt maiņai un pacients jāuzrauga, ja rastos nepieciešamība atkārtoti pielāgot devu.

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Buprenorfīna/naloksona drošums un efektivitāte, lietojot par 65 gadiem vecākiem pacientiem, nav pierādīta. Nav iespējams sniegt ieteikumus par devām.

Aknu darbības traucējumi

Abas Bupensanduo aktīvās vielas (buprenorfīns un naloksons) tiek plaši metabolizētas aknās, un pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem tika novērota augstāka buprenorfīna un naloksona koncentrācija plazmā. Jānovēro, vai pacientiem nerodas straujas opioīdu lietošanas atcelšanas pazīmes un simptomi, toksicitāte vai pārdozēšana, kam pamatā ir paaugstināta naloksona un/vai buprenorfīna koncentrācija.

Tā kā pacientiem ar aknu darbības traucējumiem var būt mainīta buprenorfīna/naloksona farmakokinētika, pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ieteicams lietot mazākas sākuma devas un deva jāpielāgo piesardzīgi. Buprenorfīns/naloksons ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav nepieciešams mainīt buprenorfīna/naloksona devu. Lietojot un nosakot devu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min), jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Buprenorfīna/naloksona drošums un efektivitāte, lietojot bērniem, kuri jaunāki par 15 gadiem, nav pierādīta. Nav pieejama informācija.

Lietošanas veids

Ārstiem ir jābrīdina pacienti, ka šo zāļu vienīgais efektīvais un drošais lietošanas veids ir lietošana zem mēles (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tablete ir jānovieto zem mēles un jātur, līdz tā pilnīgi izšķīst. Pacienti nedrīkst tableti norīt vai lietot ēdienu vai dzērienu, kamēr tablete nav pilnīgi izšķīdusi.

Devu veido vairākas dažāda stipruma Bupensanduo tabletes, kuras var lietot vienā reizē vai divās dalītās daļās; otra daļa jālieto tūlīt pēc pirmās daļas izšķīšanas.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Smaga elpošanas mazspēja.

Smagi aknu darbības traucējumi.

Akūts alkoholisms vai *delirium tremens*.

Vienlaicīga opioīdu antagonistu lietošana (naltreksona, nalmeķēna) alkohola vai opioīdu atkarības ārstēšanai.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nepareiza, ļaunprātīga un kļūdaina zāļu lietošana

Buprenorfinu var lietot nepareizi vai ļaunprātīgi tāpat kā citus opioīdus, legālos vai nelegālos. Daži no nepareizas vai ļaunprātīgas lietošanas riskiem ietver pārdozēšanu, ar asinīm pārnēsājamu vīrusu vai lokalizētu un sistēmisku infekciju izplatīšanos, elpošanas nomākumu un aknu bojājumu. Ja buprenorfinu nepareizi lieto persona, kurai tas nav paredzēts, rodas papildu risks, ka buprenorfinu kā primāro ļaunprātīgas lietošanas narkotiku lieto jauni no narkotikām atkarīgi indivīdi, kas var notikt, ja šīs zāles nelegālai lietošanai izplata pacients, kuram tās paredzētas, vai šīs zāles netiek pasargātas no nozagšanas.

Ārstēšana ar mazāk nekā optimālu buprenorfina/naloksona devu var mudināt pacientu nepareizi lietot zāles, kas noved pie pārdozēšanas vai izstāšanās no ārstēšanas. Pacients, kurš saņem nepietiekamu buprenorfina/naloksona devu, var turpināt reaģēt uz nekontrolētajiem abstinences simptomiem, pašārstējoties ar opioīdiem, alkoholu vai citiem sedatīvi-hipnotiskiem līdzekļiem, piemēram, benzodiazepīniem.

Lai samazinātu nepareizas, ļaunprātīgas un kļūdainas zāļu lietošanas risku, ārstiem ir jābūt pienācīgi piesardzīgiem, nozīmējot un izsniedzot buprenorfinu, piemēram, izvairoties parakstīt lielāku zāļu daudzumu ārstēšanas sākumā, veicot pacienta vajadzībām piemērotu klīnisko uzraudzību pārbaudes vizītēs.

Buprenorfina apvienošana ar naloksonu zālēs Bupensanduo ir paredzēta, lai atturētu no buprenorfina nepareizas un ļaunprātīgas lietošanas. Sagaidāms, ka nepareiza Bupensanduo intravenoza vai intranazāla lietošana būs mazāk iespējama, nekā lietojot tikai buprenorfinu, jo naloksona klātbūtne Bupensanduo sastāvā var provocēt abstinences reakcijas personām ar atkarību no heroīna, metadona vai citiem opioīdu agonistiem.

Vienlaicīga lietošana ar tādām zālēm kā benzodiazepīni vai tiem līdzīgiem līdzekļiem

Vienlaicīga Bupensanduo un sedatīvu līdzekļu, tādu kā benzodiazepīni vai līdzīgi līdzekļi lietošana var izraisīt sedāciju, elpošanas nomākumu, komu un nāvi. Vienlaicīga sedatīvo līdzekļu rekomendēšana pieļaujama pacientiem, kuriem nav iespējams nozīmēt alternatīvu ārstēšanu. Ja tomēr ir pieņemts lēmums izrakstīt Bupensanduo vienlaicīgi ar sedatīviem līdzekļiem, rekomendējama sedatīvo līdzekļu zemākā efektīvā deva, kā arī ārstēšanas ilgumam jābūt cik vien iespējams īsam.

Rūpīgi jāseko pacienta elpošanas nomākuma un sedācijas pazīmēm un simptomiem. Attiecība uz šiem simptomiem, stingri ieteicams informēt pacientu un viņa aprūpētājus (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Elpošanas nomākuma risks iespējams gadījumos, kad buprenorfins nav lietots saskaņā ar ārsta norādījumiem. Ir ziņojumi arī par nāves gadījumiem saistībā ar vienlaicīgu buprenorfina lietošanu vienlaicīgi ar citiem depresantiem, piemēram, alkoholu vai citiem opioīdiem.

Ja buprenorfinu lieto persona, kura nav atkarīga no opioīdiem un kura nevar izturēt opioīdu ietekmi, var rasties iespējami letāls elpošanas nomākums.

Šīs zāles jālieto uzmanīgi pacientiem ar astmu vai elpošanas mazspēju (piemēram, hronisku obstruktīvu plaušu slimību, *cor pulmonale*, samazinātām elpošanas rezervēm, hipoksiju, hiperkapniju, elpošanas nomākumu anamnēzē vai kifoskoliozi (mugurkaula izliekums, kas var izraisīt elpas trūkumu)).

Buprenorfins/naloksons var izraisīt smagu, iespējami letālu elpošanas nomākumu bērniem un cilvēkiem, kuri nav atkarīgi, ja tas netīšām vai apzināti tiek norīts. Pacienti jābrīdina, ka blisters droši jāglabā, to nekādā gadījumā nedrīkst atvērt iepriekš, tas jātur bērniem un citiem ģimenes locekļiem nepieejamā vietā, kā arī to nedrīkst lietot bērnu klātbūtnē. Ja notiek netīša norīšana vai ir aizdomas par to, nekavējoties jāsazinās ar neatliekamās palīdzības dienestu.

Ar miegu saistīti elpošanas traucējumi

Opioīdi var izraisīt ar miegu saistītus elpošanas traucējumus, tai skaitā centrālo miega apnoju (CMA) un ar miegu saistītu hipoksēmiju. Opioīdu lietošana paaugstina CMA risku no devas atkarīgā veidā. Pacientiem, kuriem ir CMA, ir jāapsver kopējās opioīdu devas samazināšana.

CNS nomākums

Buprenorfīns/naloksons var izraisīt miegainību, it īpaši, ja tas tiek lietots vienlaicīgi ar alkoholu vai centrālo nervu sistēmu nomācošiem līdzekļiem (piemēram, trankvilizatoriem, sedatīviem vai miega līdzekļiem) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Serotonīna sindroms

Lietojot Bupensanduo vienlaicīgi ar citiem serotonēriskiem līdzekļiem, piemēram, MAO inhibitoriem, selektīvajiem serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (SSAI), serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (SNAI) vai tricikliskajiem antidepresantiem, var rasties serotonīna sindroms, kas ir potenciāli dzīvībai bīstams stāvoklis (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ja lietošana vienlaicīgi ar citiem serotonēriskiem līdzekļiem ir klīniski nepieciešama, ieteicams rūpīgi novērot pacientu, it īpaši ārstēšanas sākumā un devas palielināšanas laikā.

Serotonīna sindroma simptomi var ietvert psihiskā stāvokļa izmaiņas, veģetatīvu nestabilitāti, neiromuskulāras patoloģijas un/vai kuņģa-zarnu trakta simptomus.

Ja ir aizdomas par serotonīna sindromu, atkarībā no simptomu smaguma pakāpes jāapsver devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana.

Atkarība

Buprenorfīns ir daļējs μ (mī)-opiātu receptora agonists, un ilgstoša tā lietošana izraisa opioīdā tipa atkarību. Pētījumi ar dzīvniekiem un klīniskā pieredze ir pierādījusi, ka buprenorfīns var izraisīt atkarību, taču mazākā pakāpē nekā tīrs agonists, piemēram, morfīns.

Nav ieteicama pēkšņa ārstēšanas pārtraukšana, jo var rasties abstinences sindroms, kas var parādīties aizkavēti.

Hepatīts un aknu komplikācijas

Gan klīniskajos pētījumos, gan pēcreģistrācijas blakusparādību uzraudzības ziņojumos ir ziņots par akūta aknu bojājuma gadījumiem narkomāniem, kuri atkarīgi no opioīdiem. Patoloģiju spektrs ir no pārejošas asimptomātiskas aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās līdz aknu mazspējas, aknu nekrozes, hepatorenālā sindroma un aknu encefalopātijas un nāves gadījumu aprakstiem. Daudzos gadījumos izraisošā un sekmējošā nozīme var būt jau esošiem mitohondrija bojājumiem (ģenētiskai slimībai, aknu enzīmu patoloģijai, B vai C vīrushepatīta infekcijai, atkarībai no alkohola, anoreksijai, vienlaicīgai citu potenciāli hepatotoksisku līdzekļu lietošanai) un pašreizējai injicējamam narkotiku lietošanai. Šie faktori jāapsver pirms buprenorfīna/naloksona nozīmēšanas un terapijas laikā. Ja rodas aizdomas par aknu bojājumiem, nepieciešama sīkāka bioloģiska un etioloģiska novērtēšana. Atkarībā no izmeklējumu rezultātiem zāļu lietošanu var piesardzīgi pārtraukt tā, lai novērstu abstinences simptomus un novērstu atgriešanos pie nelegālu narkotiku lietošanas. Ja ārstēšana tiek turpināta, rūpīgi jākontrolē aknu darbība.

Opioīdu abstinences sindroma provocēšana

Uzsākot terapiju ar buprenorfīnu/naloksonu, ārstam jāzina, ka buprenorfīns ir daļējs agonists un ka tas var izraisīt abstinenci no opioīdiem atkarīgiem pacientiem, it īpaši ja to lieto ātrāk nekā 6 stundas pēc pēdējās heroīna vai citu īslaicīgas darbības opioīdu lietošanas, vai ātrāk nekā 24 stundas pēc pēdējās metadona devas. Pārejas posmā no buprenorfīna vai metadona uz buprenorfīnu/naloksonu pacienti ir rūpīgi jānovēro, jo ir ziņots par abstinences simptomiem. Lai izvairītos no abstinences provocēšanas, iesaistīt ārstēšanā ar buprenorfīnu/naloksonu drīkst tikai tad, ja ir acīmredzami objektīvi abstinences simptomi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Abstinences simptomi var būt saistīti arī ar devu, kas mazāka par optimālo.

Aknu darbības traucējumi

Aknu darbības traucējumu ietekme uz buprenorfīna un naloksone farmakokinētiku tika izvērtēta pēcreģistrācijas pētījumā. Tā kā gan buprenorfīns, gan naloksone tiek plaši metabolizēti, pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem pēc vienas devas lietošanas novēroja augstāku buprenorfīna un naloksone koncentrāciju plazmā. Jānovēro, vai pacientiem nerodas straujas opioīdu lietošanas atcelšanas pazīmes un simptomi, toksicitāte vai pārdozēšana, kam pamatā ir paaugstināta naloksone un/vai buprenorfīna koncentrācija. Bupensanduo tabletes lietošanai zem mēles piesardzīgi jālieto pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem buprenorfīna/naloksone lietošana ir kontrindicēta.

Pirms terapijas uzsākšanas ieteicams noteikt sākuma aknu funkcionālos rādītājus un dokumentēt vīrushepatīta statusu. Paātrināta aknu bojājuma risks ir pacientiem, kuriem laboratoriskajos izmeklējumos konstatēts vīrushepatīts, pacientiem, kuri vienlaikus lieto citas zāles (skatīt 4.5. apakšpunktu) un/vai pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Ieteicama regulāra aknu darbības uzraudzīšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Var būt pagarināta izdalīšanās caur nierēm, jo 30% ievadītās devas izdalās caur nierēm. Pacientiem ar nieru mazspēju uzkrājas buprenorfīna metabolīti. Piesardzība jāievēro, lietojot zāles pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Lietošana pusaudžiem (15≤18 gadu veciem)

Tā kā trūkst informācija par pusaudžiem (15≤18 gadus veciem), šīs vecuma grupas pacienti ārstēšanas laikā ir jānovēro ciešāk.

CYP 3A inhibitori

Zāles, kas ir CYP3A4 enzīma inhibitori, var palielināt buprenorfīna koncentrāciju. Var būt nepieciešams samazināt buprenorfīna/naloksone devu. Pacientiem, kuri jau ārstēti ar CYP3A4 inhibitoriem, buprenorfīna/naloksone deva jāpielāgo piesardzīgi, jo šiem pacientiem pietiekama var būt mazāka deva (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vispārēji brīdinājumi par opioīdu lietošanu

Opioīdi ambulatorajiem pacientiem var izraisīt ortostatisko hipotoniju.

Opioīdi var paaugstināt cerebrospīnālā šķidruma spiedienu, kas savukārt var izraisīt krampjus, tāpēc opioīdi piesardzīgi jālieto pacientiem ar galvas traumu, intrakraniāliem bojājumiem, citiem apstākļiem, kad var palielināties cerebrospīnālā šķidruma spiediens, vai arī krampjiem anamnēzē.

Opioīdi jālieto piesardzīgi pacientiem ar hipotensiju, prostatas hipertrofiju vai urīnvada stenozi.

Opioīdu izraisīta mioze, apziņas līmeņa izmaiņas vai izmaiņas sāpju kā slimības simptoma izpratnē var traucēt pacienta stāvokļa novērtējumam, diagnozes noteikšanai vai arī ietekmēt līdztekus esošās slimības klīnisko gaitu.

Opioīdi jālieto piesardzīgi pacientiem ar miksēdēmu, hipotireoīdismu vai virsnieru garozas hormonu trūkumu (piemēram, Adisona slimību).

Ir pierādīts, ka opioīdi palielina žultsvada iekšējo spiedienu, un opioīdi jālieto piesardzīgi pacientiem ar žultsvada traucējumiem.

Gados vecākiem un novājinātiem pacientiem, lietojot opioīdus, jāievēro piesardzība.

Vienlaicīga monoamīnoksīdāzes inhibitoru (MAOI) lietošana var izraisīt opioīdu iedarbības pastiprināšanos, pamatojoties uz pieredzi ar morfīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Bupensanduo satur laktozi.

Pacienti ar reti sastopamu pārمانtojamu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju nedrīkst lietot šo medikamentu.

Šīs zāles satur mazāk nekā 1mmol nātrija (23 mg) tabletē, zāles būtībā ir “nātriju nesaturošas”.

Bupensanduo var radīt pozitīvu reakciju antidopinga pārbaūžu laikā veiktajos testos.

Lūdzu ņemt vērā, ka Bupensanduo satur buprenorphine, kas var radīt pozitīvu dopinga testa rezultātu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Bupensanduo nedrīkst lietot vienlaicīgi ar:

- alkoholiskiem dzērieniem vai spirtu saturošām zālēm, jo alkohols pastiprina buprenorfinā sedatīvo iedarbību (skatīt 4.7. apakšpunktu).

Bupensanduo jālieto piesardzīgi vienlaicīgi ar

- Sedatīviem līdzekļiem kā benzodiazepīniem vai tiem līdzīgiem līdzekļiem:

Vienlaicīga opioīdu un sedatīvu medikamentu, tādu kā benzodiazepīni vai līdzīgu medikamentu, vienlaicīga lietošana pastiprina sedācijas risku, respiratoru depresiju, komu un nāvi, papildus CNS nomākuma efekta dēļ. Tāpēc devām ir jābūt ierobežotām un jāizvairās no šīs kombinācijas, ja ir nepareizas lietošanas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacienti ir jābrīdina, ka ir ārkārtīgi bīstami patstāvīgi lietot ārsta nenoīmētus benzodiazepīnus, kad tiek lietotas šīs zāles. Jābrīdina arī, ka vienlaicīgi ar šīm zālēm benzodiazepīnus drīkst lietot tikai tā, kā to norādījis viņu ārsts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

- Citiem centrālās nervu sistēmas depresantiem, citiem opioīdu atvasinājumiem (piemēram, metadonam, pretsāpju un pretklepus līdzekļiem), noteiktiem antidepresantiem, sedatīviem H₁-receptoru antagonistiem, barbiturātiem, pie benzodiazepīniem nepiederošiem trauksmi mazinošiem līdzekļiem, neiroleptiskiem līdzekļiem, klonidīnu un līdzīgām vielām – šīs kombinācijas pastiprina centrālās nervu sistēmas nomākumu. Samazināta modrība var padarīt transportlīdzekļu vadīšanu un mehānismu apkalpošanu bīstamu.

- Turklāt adekvātu analgēziju var būt grūti sasniegt, ja pacientiem, kuri lieto buprenorfinu/naloksonu, tiek dots tīrs opioīdu agonists. Tāpēc pastāv pārdozēšanas iespēja ar tīru agonistu, it īpaši, ja tiek mēģināts pārvarēt buprenorfinā daļējo agonista iedarbību, vai arī gadījumos, kad samazinās buprenorfinā līmenis plazmā.

- Naltreksons un nalmefēns ir opioīdu antagonisti, kas var bloķēt buprenorfinā farmakoloģisko iedarbību. Vienlaicīga lietošana buprenorfinā/naloksone terapijas laikā ir kontrindicēta, jo iespējama bīstama mijiedarbība, kas var izraisīt pēkšņu ilgstošu un intensīvu opioīdu abstinences simptomu sākšanos (skatīt 4.3. apakšpunktu).

- CYP3A4 inhibitoriem: buprenorfinā un ketokonazola (spēcīga CYP3A4 inhibitora) mijiedarbības pētījumā novēroja palielinātu buprenorfinā C_{max} un AUC (laukumu zem līknes) – aptuveni attiecīgi par 50% un 70%, un mazākā mērā norbuprenorfinam. Pacienti, kuri saņem Bupensanduo, rūpīgi jānovēro un, lietojot vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, ar tādiem proteāzes inhibitoriem kā ritonavīrs, nelfinavīrs vai indinavīrs vai ar tādiem azola grupas pretsēnīšu līdzekļiem kā ketokonazols vai itraconazols, makrolīdu grupas antibiotiskie līdzekļi) var būt jāsamazina deva.

- CYP3A4 induktoriem: lietojot CYP3A4 induktorus vienlaicīgi ar buprenorfinu, var samazināties buprenorfinā koncentrācija plazmā, iespējami izraisot nepietiekamu opioīdu atkarības ārstēšanu ar buprenorfinu. Pacientus, kuri saņem buprenorfinu/naloksonu, ieteicams rūpīgi novērot, ja vienlaicīgi tiek lietoti induktori (piemēram, fenobarbitāls, karbamazepīns, fenitoīns, rifampicīns). Var būt nepieciešams attiecīgi pielāgot buprenorfinā vai CYP3A4 induktora devu.

- Vienlaicīga monoamīnoksīdāzes inhibitoru (MAOI) lietošana var izraisīt opioīdu iedarbības pastiprināšanos, pamatojoties uz pieredzi ar morfīnu.

- Serotonerģiskām zālēm, piemēram, MAO inhibitoriem, selektīvajiem serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (SSRI), serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (SNRI) vai tricikliskajiem antidepresantiem, jo palielinās serotonīna sindroma risks, kas ir potenciāli dzīvībai bīstams stāvoklis (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par Bupensanduo lietošanu grūtniecības laikā nav pietiekami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms.

Buprenorfīna lietošana grūtniecības beigu periodā var izraisīt elpošanas nomākumu jaundzimušajam, pat tad, ja lietošana ir bijusi īslaicīga. Ilgstoša buprenorfīna lietošana mātei pēdējos trīs grūtniecības mēnešos var izraisīt abstinences sindromu jaundzimušajam (piemēram, hipertoniiju, jaundzimušā trīci, jaundzimušā uzbudinājumu, miokloniju vai krampjus). Parasti sindroms ir aizkavēts no dažām stundām līdz dažām dienām pēc dzimšanas.

Lai novērstu elpošanas nomākuma vai abstinences sindroma risku jaundzimušajiem, grūtniecības beigās jāapsver jaundzimušo novērošana vairāku dienu garumā, jo buprenorfīnam ir garš eliminācijas pusperioda laiks.

Turklāt ārstam ir jānovērtē buprenorfīna/naloksona lietošana grūtniecības laikā. Buprenorfīnu/naloksonu drīkst lietot grūtniecības laikā tikai tad, ja iespējamais ieguvums pārsniedz iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai naloksons izdalās cilvēka mātes pienā. Buprenorfīns un tā metabolīti izdalās cilvēka mātes pienā. Žurkām buprenorfīns spēj nomākt laktāciju. Tādēļ terapijas laikā ar Bupensanduo jāpārtrauc bērna barošana ar krūti.

Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par samazinātu mātīšu auglību, lietojot lielas devas (sistēmiskā iedarbība ar devu, kas > 2,4 reizes pārsniedz iedarbību cilvēkam no maksimālās ieteicamās 24 mg buprenorfīna devas, pamatojoties uz AUC). Skatīt 5.3. apakšpunktu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Buprenorfīns/naloksons, lietojot to pacientiem, kuri ir atkarīgi no opioīdiem, maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Šīs zāles var izraisīt miegainību, reiboni vai domāšanas traucējumus, it īpaši, uzsākot ārstēšanu un pielāgojot devu. Lietojot vienlaicīgi ar alkoholu vai centrālās nervu sistēmas depresantiem, sagaidāma izteiktāka iedarbība (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Pacienti ir jābrīdina par transportlīdzekļu vadīšanu vai bīstamu mehānismu apkalpošanu, jo buprenorfīns/naloksons var ietekmēt viņu spēju veikt šādas darbības.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Pivotālos klīniskajos pētījumos visbiežākās ziņotās terapijas izraisītās nevēlamās blakusparādības bija aizcietējums un simptomi, kas parasti saistīti ar zāļu lietošanas pārtraukšanu (t.i., bezmiegs, galvassāpes, slikta dūša, pastiprināta svīšana un sāpes). Daži gadījumi ar krampjiem, vemšanu, caureju un paaugstinātiem aknu darbības analīžu rezultātiem tika uzskatīti par nopietniem.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

1. tabulā apkopotas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pivotālajos klīniskajos pētījumos, kuros tās novēroja 342 no 472 pacientiem (72,5%), un nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots

pēcreģistrācijas periodā.

Zemāk uzskaitīto iespējamo blakusparādību sastopamības biežums tiek definēts šādi:

ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Ar ārstēšanu saistītās nevēlamās blakusparādības buprenorfina/ naloksone klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības laikā

Orgānu sistēma	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
Infekcijas un infestācijas		Gripa Infekcija Faringīts Rinīts	Urīnceļu infekcija Maksts infekcija	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Anēmija Leikocitoze Leikopēnija Limfadenopātija Trombocitopēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība	Anafilaktisks šoks
Vielmaiņas un uztures traucējumi			Samazināta apetīte Hiperglikēmija Hiperlipidēmija Hipoglikēmija	
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs	Trauksme Depresija Samazināta dzimumtieksme Nervozitāte Patoloģiska domāšana	Neparasti sapņi Uzbudinājums Apātija Depersonalizācija Atkarība no zālēm Eiforisks garastāvoklis Naidīgums	Halucinācijas
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Migrēna Reibonis Hipertoniya Parestēzija Miegainība	Amnēzija Hiperkinēzija Krampji Runas traucējumi Trīce	Aknu encefalopātija Ģibonis
Acu bojājumi		Vājredzība Asaru dziedzeru traucējumi	Konjunktivīts Mioze	
Ausu un labirinta bojājumi				Vertigo
Sirds funkcijas traucējumi			Stenokardija Bradikardija Miokarda infarkts Sirdsklauves Tahikardija	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipertensija Asinsvadu paplašināšanās	Hipotensija	Ortostatiska hipotensija

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Klepus	Astma Aizdusa Žāvas	Bronhospazmas Elpošanas nomākums
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Aizcietējums Slikta dūša	Sāpes vēderā Caureja Dispepsija Flatulence Vemšana	Čūlas mutes dobumā Mēles krāsas maiņa	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				Hepatīts Akūts hepatīts Dzelte Aknu nekroze Hepatorenālais sindroms
Ādas un zemādas audu bojājumi	Pastiprināta svīšana	Nieze Izsitumi Nātrene	Akne Alopēcija Eksfoliatīvais dermatīts Sausa āda Mezglīņi ādā	Angiodēma
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Muguras sāpes Artralģija Muskuļu spazmas Mialģija	Artrīts	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Urinācijas traucējumi	Albuminūrija Dizūrija Hematūrija Nierakmeņi Urīna aizture	
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		Erektila disfunkcija	Amenoreja Ejakulācijas traucējumi Menorāģija Metrorāģija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Abstinences sindroms	Astēnija Sāpes krūškurvī Drebuļi Drudzis Savārgums Sāpes Perifērā tūska	Hipotermija	Abstinences sindroms jaundzimušajam (skatīt 4.6. apakšpunktu)
Izmeklējumi		Novirzes aknu funkcionālo rādītāju analīzēs Ķermeņa masas samazināšanās	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	Paaugstināts transamināžu līmenis
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		Trauma	Karstuma dūriens	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību raksturojums

Ir ziņots par lokālu reakciju, dažkārt septisku (abscesu, celulītu) un potenciāli nopietnu akūtu hepatītu un citām akūtām infekcijām, piemēram, pneimoniju, endokardītu, pēc nepareizas zāļu lietošanas intravenozi, un dažas blakusparādības ir attiecināmas uz nepareizu zāļu lietošanu, nevis pašām zālēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem ar izteiktu atkarību no narkotikām sākotnējā buprenorfīna lietošana var izraisīt abstinenci, kas līdzīga ar naloksonu saistītajai abstinencei (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV-1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv.

4.9. PārdozēšanaSimptomi

Galvenais simptoms pārdozēšanas gadījumā, kad nepieciešama medicīniska iejaukšanās, ir elpošanas nomākums centrālās nervu sistēmas nomākuma rezultātā, jo tas var izraisīt elpošanas apstāšanos un nāvi. Pārdozēšanas pazīmes var ietvert arī miegainību, redzes pasliktināšanos, miozi, hipotensiju, sliktu dūšu, vemšanu un/vai runas traucējumus.

Ārstēšana

Ārstēšana: jāveic vispārēji uzturoši pasākumi, tajā skaitā rūpīgi jākontrolē pacienta elpošana un sirdsdarbība. Jāveic simptomātiska elpošanas nomākuma ārstēšana un standarta intensīvās terapijas pasākumi. Jānodrošina elpceļu caurlaidība, un jāveic asistēta vai kontrolēta elpināšana. Pacients jāpārvieta uz vietu, kur pieejami visi līdzekļi reanimēšanai.

Ja pacientam ir vemšana, jāievēro piesardzība, lai novērstu atvemto masu aspirāciju.

Ieteicama opioīdu antagonista (t.i., naloksone) lietošana, neraugoties uz tā mēreno ietekmi, mazinot buprenorfīna izraisītus respiratoros simptomus, salīdzinājumā ar tā iedarbību uz tīriem agonistu opioīdiem.

Ja tiek lietots naloksone, ilgstošā buprenorfīna darbība ir jāņem vērā, nosakot terapijas ilgumu un medicīnisko uzraudzību, kas nepieciešama, lai novērstu pārdozēšanas izpausmes. Naloksonu var izvadīt ātrāk nekā buprenorfīnu, tādējādi iespējama iepriekš kontrolēto buprenorfīna pārdozēšanas simptomu atgriešanās, tāpēc var būt nepieciešama ilgstoša infūzija. Ja infūzija nav iespējama, var būt nepieciešama atkārtota naloksone deva. Sākotnējās naloksone devas var būt diapazonā līdz 2 mg, tās atkārtoti ievadot ik pēc 2-3 minūtēm, līdz tiek panākta apmierinoša reakcija, tomēr nedrīkst pārsniegt 10 mg sākuma devu. Turpmākais intravenozo infūziju ātrums jāpielāgo atbilstoši pacienta reakcijai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: citi nervu sistēmu ietekmējoši līdzekļi, līdzekļi atkarības ārstēšanai.

ATĶ kods: N07BC51.

Darbības mehānisms

Buprenorfīns ir daļējs opioīdu agonists/antagonists, kas saistās ar μ un κ (kappa) opioīdu receptoriem smadzenēs. Tā iedarbība opioīdu balstterapijā saistīta ar lēnu, atgriezenisku saistīšanos ar opioīdu μ receptoriem, kas ilgstošā laika periodā var mazināt nepieciešamību atkarīgiem pacientiem lietot

narkotikas.

Klīniskās farmakoloģijas pētījumos, kuros piedalījās no opioīdiem atkarīgas personas, tika novērota opioīdu agonistu darbības maksimālā robeža.

Naloksons ir opioīdu μ receptoru antagonists. Lietojot to parastajā devā iekšķīgi vai zem mēles pacientiem ar opioīdu abstinenci, gandrīz pilnīga pirmā loka metabolisma dēļ, naloksonam ir niecīga farmakoloģiskā darbība vai tās nav. Taču, ievadot Bupensanduo no opioīdiem atkarīgām personām intravenozi, tajā esošais naloksons izraisa ievērojamu opioīdu antagonistu iedarbību un opioīdu abstinenci, tādējādi aizkavējot ļaunprātīgu intravenozu lietošanu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Informācija par buprenorfīna/naloksona efektivitāti un drošumu ir atvasināta galvenokārt no vienu gadu ilga klīniskā pētījuma, kas bija 4 nedēļu randomizēts, dubultmaskēts buprenorfīna/naloksona, buprenorfīna un placebo salīdzinājums, kam sekoja 48 nedēļu ilgs buprenorfīna/naloksona drošuma pētījums. Šajā pētījumā 326 no heroīna atkarīgi pētījuma dalībnieki randomizēti saņēma 16 mg buprenorfīna/naloksona dienā, 16 mg buprenorfīna dienā vai placebo. Pētījuma dalībniekiem, kuriem bija randomizēti noteikta kāda no aktīvām terapijām, dozēšana sākās ar 8 mg buprenorfīna 1. dienā, kam sekoja 16 mg buprenorfīna (divas 8 mg tabletes) 2. dienā. 3. dienā tie pētījuma dalībnieki, kuri bija randomizēti iedalīti saņemt buprenorfīnu/naloksonu, sāka lietot kombinēto tableti. Pētījuma dalībnieki katru dienu (no pirmdienas līdz piektdienai) tika apsekoti klīnikā, lai novērtētu devu un efektivitāti. Brīvdienām tika izsniegtas devas ņemšanai uz mājām. Primārais pētījuma salīdzinājums bija buprenorfīna un buprenorfīna/naloksona individuālās efektivitātes salīdzinājums ar placebo. Trīs reizes nedēļā to ņemto urīna paraugu, kas nesaturēja pētījuma ietvaros neizsniegtus opioīdus, procentuālā attiecība bija statistiski lielāka gan buprenorfīnam/naloksonam, salīdzinot ar placebo ($p < 0,0001$), gan buprenorfīnam, salīdzinot ar placebo ($p < 0,0001$).

Dubultmaskētā, dubultslēptā, paralēlo grupu klīniskajā pētījumā, kurā salīdzināja buprenorfīna etilspirta šķīdumu ar tīru agonistu saturošu aktīvo kontroli, 162 pētījuma dalībnieki 3–10 dienas ilgā indukcijas fāzē, 16 nedēļu ilgā balstterapijas fāzē un 7 nedēļu ilgā detoksifikācijas fāzē randomizēti saņēma buprenorfīna etilspirta šķīdumu lietošanai zem mēles pa 8 mg dienā (deva, kas aptuveni pielīdzināma buprenorfīna/naloksona devai 12 mg dienā) vai divas relatīvi mazas aktīvās kontroles devas, viena no kurām bija pietiekami zema, lai būtu placebo alternatīva. Buprenorfīna deva tika pielāgota līdz balstdevai līdz 3. dienai; aktīvās kontroles devas tika pielāgotas daudz pakāpeniskāk. Pamatojoties uz terapijas turpināšanu un to trīs reizes nedēļā ņemto urīna paraugu, kas nesaturēja pētījumā neizmantotus opioīdus, procentuālo attiecību, buprenorfīns bija daudz efektīvāks nekā kontroles mazā deva, nodrošinot no heroīna atkarīgo narkomānu palikšanu ārstēšanas programmā un mazinot opioīdu lietošanu terapijas laikā. Buprenorfīna pa 8 mg dienā efektivitāte bija līdzīga vidējai aktīvās kontroles devai, taču ekvivalence netika pierādīta.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Buprenorfīns

Uzsūkšanās

Lietojot iekšķīgi, buprenorfīns tiek pakļauts pirmā loka metabolismam ar N-dealkilēšanos un glikuronizāciju tievajās zarnās un aknās. Tādēļ šīs zāles nav piemērotas iekšķīgai lietošanai.

Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 90 minūšu laikā pēc lietošanas zem mēles. Lietojot buprenorfīna/naloksona devu zem mēles, palielinājās buprenorfīna līmenis plazmā. Palielinot devu (4–16 mg robežās), palielinājās gan buprenorfīna C_{max} , gan AUC, lai gan šis pieaugums bija mazāks, nekā proporcionāls devai.

2. tabula. Buprenorfīna farmakokinētiskie rādītāji

Farmakokinētiskais raksturlielums	Bupensanduo 4 mg	Bupensanduo 8 mg	Bupensanduo 16 mg
C _{max} ng/ml	1,84 (39)	3,0 (51)	5,95 (38)
AUC _{0-48 stundas} ng/ml	12,52 (35)	20,22 (43)	34,89 (33)

Izkliede

Pēc buprenorfīna uzsūkšanās novērojama ātra izkļiedes fāze (izkļiedes pusperiods ir 2 līdz 5 stundas).

Buprenorfīns ir ļoti lipofils, tāpēc iekļūšana cauri hematoencefāliskajai barjerai notiek ātri. Aptuveni 96 % buprenorfīna saistās ar proteīniem, galvenokārt ar alfa un bēta globulīnu.

Biotransformācija

Buprenorfīns lielākoties metabolizējas caur N-dealkilēšanos ar mikrosomālu CYP3A4 palīdzību aknās. Pēc tam norbuprenorfīns, primārā molekula un primārais dealkilētais metabolīts, veic glikuronizāciju. Norbuprenorfīns saistās ar opioīdu receptoriem *in vitro*; tomēr nav zināms, vai norbuprenorfīnsveicina buprenorfīna/naloksone kopējo iedarbību.

Eliminācija

Buprenorfīna eliminācija ir biekspotenciāla vai trieksponenciāla, un tā vidējais eliminācijas pusperiods no plazmas ir 32 stundas.

Buprenorfīns tiek izvadīts galvenokārt ar izkārnījumiem (~70 %), ar žulti izdaloties glikuronizētiem metabolītiem, bet atlikusī daļa izdalās ar urīnu (~30 %).

Linearitāte/nelinearitāte

Palielinot devu (diapazonā no 4 līdz 16 mg), lineāri palielinājās buprenorfīna C_{max} un AUC, lai gan šis pieaugums nebija tieši proporcionāls devai.

Naloksone*Uzsūkšanās*

Pēc buprenorfīna/naloksone lietošanas zem mēles naloksone koncentrācija plazmā ir maza, un tā strauji samazinās. Naloksone vidējā maksimālā koncentrācija plazmā bija pārāk zema, lai novērtētu devas proporcionalitāti.

Nav konstatēts, ka naloksone ietekmētu buprenorfīna farmakokinētiku.

Izkliede

Aptuveni 45 % naloksone saistās ar proteīniem, galvenokārt ar albumīnu.

Biotransformācija

Naloksone tiek metabolizēts aknās, galvenokārt glikuronīdu konjugācijas rezultātā, un tiek izvadīts ar urīnu. Naloksone tiešas glikuronizācijas ceļā pārveidojas par naloksone 3-glikuronīdu, kā arī notiek N-dealkilēšanās un 6-okso grupas redukcija.

Eliminācija

Naloksone tiek izvadīts ar urīnu, vidējais eliminācijas pusperiods no plazmas ir no 0,9 līdz 9 stundām.

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Nav pieejama informācija par farmakokinētiku gados vecākiem pacientiem.

Nieru darbības traucējumi

Eliminācija caur nierēm veido relatīvi nelielu daļu (~30%) no kopējā buprenorfīna/naloksone klirensa. Pamatojoties uz nieru darbības raksturlielumiem, nav nepieciešama savādāka deva, tomēr, lietojot zāles pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Aknu darbības traucējumu ietekme uz buprenorfīna un naloksone farmakokinētiku tika izvērtēta pēcreģistrācijas pētījumā.

3. tabulā ir apkopoti klīniskā pētījuma rezultāti, kuros tika noteikta Bupensanduo 2 mg/0,5 mg (buprenorfīns/naloksone) tabletes lietošanai zem mēles iedarbība pēc vienas devas lietošanas veseliem indivīdiem un indivīdiem ar aknu darbības traucējumiem.

FK rādītājs	Viegli aknu darbības traucējumi (A klase pēc <i>Child-Pugh</i> klasifikācijas) (n=9)	Vidēji smagi aknu darbības traucējumi (B klase pēc <i>Child-Pugh</i> klasifikācijas) (n=8)	Smagi aknu darbības traucējumi (C klase pēc <i>Child-Pugh</i> klasifikācijas) (n=8)
Buprenorfīns			
C _{max}	Palielinājās 1,2 reizes	Palielinājās 1,1 reizi	Palielinājās 1,7 reizes
AUC _{last}	Līdzīgi kā kontroles grupai	Palielinājās 1,6 reizes	Palielinājās 2,8 reizes
Naloksone			
C _{max}	Līdzīgi kā kontroles grupai	Palielinājās 2,7 reizes	Palielinājās 11,3 reizes
AUC _{last}	Samazinājās 0,2 reizes	Palielinājās 3,2 reizes	Palielinājās 14,0 reizes

Kopumā, pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem buprenorfīna plazmas iedarbība palielinājās apmēram trīskārši, turpretim naloksone plazmas iedarbība smagu aknu darbības traucējumu gadījumā palielinājās 14 reizes.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Buprenorfīna un naloksone kombinācija tika pētīta akūtas un atkārtotu devu (žurkām līdz 90 dienām) toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem. Nenovēroja sinerģisku toksicitātes pastiprināšanos. Nevēlamo blakusparādību pamatā bija opioīdu agonistu un/vai antagonistu zināmā farmakoloģiskā aktivitāte.

Buprenorfīna hidrohlorīda un naloksone hidrohlorīda kombinācija (4:1) nebija mutagēna baktēriju mutācijas testā (Eimsa testā) un klastogēna *in vitro* citoģenētiskā testā cilvēka limfocītos vai intravenozā mikrokodoliņu testā žurkām.

Reprodukcijas pētījumi liecina, ka žurku embriji gāja bojā visās devās, iekšķīgi lietojot buprenorfīnu: naloksone (attiecībā 1:1), kas bija toksiskas mātītei. Mazākā pētītā deva bija līdzvērtīga iedarbībai, kas 1 reizi pārsniedz buprenorfīna un 5 reizes naloksone iedarbību, lietojot maksimālo terapeitisko devu cilvēkam, kas aprēķināta mg/m² veidā. Lietojot mātītei toksiskas devas, trušiem nenovēroja toksisku ietekmi uz attīstību. Turklāt, ne žurkām, ne trušiem nenovēroja teratogenitāti. Perinatāls/postnatāls pētījums ar buprenorfīnu/naloksone nav veikts; tomēr, lietojot perorāli mātītei buprenorfīnu lielās devās

grūsnības un laktācijas laikā, novēroja grūtas dzemdības (iespējams buprenorfīna sedatīvās ietekmes dēļ), augstu jaundzimušo mirstību un nelielu dažu neiroloģisko funkciju (virsmas līdzsvara reflekss un atbildes uz izbiedēšanu) attīstības aizkavēšanos jaundzimušām žurkām.

Buprenorfīna ievadīšana ar barību žurkām 500 ppm vai lielākā devā izraisīja auglības samazināšanos, kas izpaudās kā samazināts veiksmīgu apaugļošanās skaits. Uztura devai 100 ppm (pamatojoties uz AUC, sagaidāmā buprenorfīna iedarbība ir aptuveni 2,4 reizes lielāka nekā lietojot cilvēkam 24 mg buprenorfīna/naloksona devu; naloksona līmenis žurku plazmā bija zem noteikšanas sliekšņa) nebija novēlamas ietekmes uz mātītes auglību.

Kancerogenitātes pētījumi ar buprenorfīnu/naloksonu tika veikti žurkām ar devu 7, 30 un 120 mg/kg dienā, kas pēc sagaidāmās iedarbības atbilst 3–75 reizes lielākai devai, nekā lietojot cilvēkam zem mēles dienas devu 16 mg, kas aprēķināta mg/m² veidā. Visās devu grupās tika novērota statistiski nozīmīgi biežāka saslimstība ar labdabīgu sēklinieku intersticiālo (Leidiga) šūnu adenomu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Laktozes monohidrāts

Mannīts

Kukurūzas ciete

Povidons (K = 29,7)

Citronskābes monohidrāts

Nātrija citrāts

Magnija stearāts

Acesulfāma kālija sāls

Citronu aromatizētājs (satur aromatizējošus līdzekļus, maltodekstrīnu, akācijas sveķus)

Laima aromatizētājs (satur aromatizējošus līdzekļus, maltodekstrīnu, akācijas sveķus)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

OPA/Al/PVH//Al blisteris.

Satur 7, 28, 49 vai 56 tabletes lietošanai zem mēles.

Dozējamu vienību blisteri pa 7x1, 28x1, 49x1 vai 56x1 tabletēm lietošanai zem mēles.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

G. L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach, Austrija.

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

Bupensanduo 2 mg/0,5 mg tabletes lietošanai zem mēles: 18-0090

Bupensanduo 4 mg/1 mg tabletes lietošanai zem mēles: 18-0091

Bupensanduo 8 mg/2 mg tabletes lietošanai zem mēles: 18-0092

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2018. gada 5. jūnijs.

Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

04/2023