

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

Bunalict 8 mg/2 mg tabletes lietošanai zem mēles

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete lietošanai zem mēles satur 2 mg buprenorfīna (*buprenorphinum*) (hidrohlorīda veidā) un 0,5 mg naloksona (*naloxonum*) (hidrohlorīda dihidrāta veidā).

Katra tablete lietošanai zem mēles satur 8 mg buprenorfīna (*buprenorphinum*) (hidrohlorīda veidā) un 2 mg naloksona (*naloxonum*) (hidrohlorīda dihidrāta veidā).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Bunalict 2 mg/0,5 mg

Katra tablete lietošanai zem mēles satur 27,34 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Bunalict 8 mg/2 mg

Katra tablete lietošanai zem mēles satur 109,37 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete lietošanai zem mēles

Bunalict 2 mg/0,5 mg

Balta līdz gandrīz balta, apaļa, abpusēji izliekta tablete bez apvalka ar diametru 6,5 mm, ar iespaidumu "N2" vienā pusē un logotipu "↑" otrā pusē.

Bunalict 8 mg/2 mg

Balta līdz gandrīz balta, apaļa, abpusēji izliekta tablete bez apvalka ar diametru 10,5 mm, ar iespaidumu "N8" vienā pusē un logotipu "↑" otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Aizvietojoša ārstēšana no opioīdo zāļu atkarības medicīniskās, sociālās un psiholoģiskās ārstēšanas ietvaros. Naloksona 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 tāda ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze opiātu 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/naloksonu 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 tad, 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 divas Bunalict 2 mg/0,5 mg tabletes lietošanai zem mēles. Tas sasniedzams, lietojot divas Bunalict 2 mg/0,5 mg tabletes lietošanai zem mēles vienas devas veidā, ko var atkārtot līdz divām reizēm 1. dienā, lai mazinātu pārmērīgus abstinences simptomus un saglabātu to, ka pacients turpina ārstēties.

Terapijas sākuma periodā 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 stabilizēšana un uzturošā terapija

Pēc terapijas uzsākšanas 1. dienā pacienta stāvoklis strauji jāstabilizē ar atbilstošu balstdevu, titrējot iegūstot devu, kura saglabā pacienta vēlmi ārstēties un nomāc opioīdu abstinenci un kuras pamatā ir pacienta klīniskā un psiholoģiskā stāvokļa atkārtota novērtēšana. Maksimālā viena dienas deva nedrīkst pārsniegt 24 mg buprenorfīna.

Balstterapijas laikā, iespējams, vajadzēs periodiski atkārtoti stabilizēt pacienta stāvokli ar jaunu balstdevu, reaģējot uz pacienta mainīgajām vajadzībām.

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/2 mg buprenorfīna dienas devu, var lietot 16 mg/4 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. Pacienti, kuriem nepieciešamā pielāgotā dienas deva ir > 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 devu tabletes lietošanai zem mēles, iespējama lejupejoša devas pielāgošana. Pacienti, kuriem var būt nepieciešama mazāka buprenorfīna deva, var lietot buprenorfīna 0,4 mg tableti lietošanai zem mēles. Pēc terapijas beigām pacienti rūpīgi jānovēro, jo iespējams recidīva risks.

Lietoto zāļu maiņa: buprenorfīns un buprenorfīns/naloksone

Lietojot zem mēles, buprenorfīnam/naloksonei 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.

Zāļu formas maiņa: tablete un membrāna lietošanai zem mēles (attiecīgā gadījumā)

Ja pacientiem buprenorfīna/naloksona tabletes lietošanai zem mēles maina uz buprenorfīna/naloksona membrānu vai otrādi, to lietošana jāsāk ar tādu pašu devu kā iepriekšējās zāles. Tomēr, mainot lietotās zāles, iespējams, būs jāpielāgo deva. Buprenorfīna/naloksona membrānas relatīvā biopieejamība, salīdzinot ar buprenorfīna/naloksona tabletēm lietošanai zem mēles, iespējams, ir lielāka, tāpēc pacienti, kam zāļu formu no tabletēm lietošanai zem mēles maina uz membrānu, ir jāuzrauga, vai nerodas pārdozēšana. Pacienti, kam zāļu formu no membrānas maina uz tabletēm lietošanai zem mēles, ir jāuzrauga, vai nerodas abstinence vai citas pazīmes, kas liecina par nepietiekamu devu. Klīniskajos pētījumos buprenorfīna/naloksona membrānas farmakokinētika nebija līdzīga attiecīgajiem buprenorfīna/naloksona tablešu lietošanai zem mēles devu stiprumiem, nedz arī kombinācijām (skatīt 5.2. apakšpunktu). Kad buprenorfīna/naloksona membrānu lietošanu maina uz buprenorfīna/naloksona tabletēm lietošanai zem mēles, pacients jāuzrauga, ja rastos nepieciešamība atkārtoti pielāgot devu. Nav ieteicams kombinēt atšķirīgas zāļu formas vai pārmaiņus lietot membrānu un tableti lietošanai zem mēles.

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

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 vecumā līdz 15 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Ārstiem jābrīdina pacienti, ka šo zāļu vienīgais efektīvais un drošais lietošanas veids ir lietošana zem mēles (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tablete 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 Bunalict 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 (naltreksona, nalmefēna) lietošana 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 buprenorfīna/naloksona devu var mudināt pacientu nepareizi lietot zāles, kas noved pie pārdozēšanas vai izstāšanās no ārstēšanas. Pacients, kurš saņem nepietiekamu buprenorfīna/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.

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

Ar miegu saistīti elpošanas traucējumi

Opioīdi var izraisīt ar miegu saistītus elpošanas traucējumus, ieskaitot centrālo miega apnoju (CMA) un ar miegu saistītu hipoksēmiju. Opioīdu lietošana palielina CMA rašanās risku atkarībā no devas. Apsveriet iespēju CMA pacientiem samazināt kopējo opioīdu devu.

Brīdinājums par pozitīvu dopinga pārbaudes rezultātu

Sportistiem jāzina, ka šīs zāles var dot pozitīvu rezultātu sportā veiktajās dopinga pārbaudēs. Lietojot Bunalict kā dopinga līdzekli, iespējams kaitējums veselībai.

Elpošanas nomākums

Ir ziņojumi par vairākiem nāves gadījumiem elpošanas nomākuma dēļ, īpaši tad, ja buprenorfinu lietoja kombinācijā ar benzodiazepīniem (skatīt 4.5. apakšpunktu), vai tad, ja buprenorfinu nelietoja atbilstoši zāļu informācijai. Ir ziņojumi arī par nāves gadījumiem saistībā ar vienlaicīgu buprenorfīna 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, plaušu sirdi, samazinātām elpošanas rezervēm, hipoksiju, hiperkapniju, elpošanas nomākumu anamnēzē vai kifoskoliozi (mugurkaula izliekums, kas var izraisīt elpas trūkumu)).

Buprenorfīns/naloksons var izraisīt smagu, iespējami letālu elpošanas nomākumu bērniem un cilvēkiem, kuri nav atkarīgi, ja tas netīšām vai apzināti tiek norīts. Pacienti jābrīdina, ka blisteris 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.

CNS nomākums

Buprenorfīns/naloksons var izraisīt miegainību, it īpaši, ja tas tiek lietots vienlaicīgi ar alkoholu vai centrālo nervu sistēmu nomācošiem līdzekļiem (piemēram, benzodiazepīniem, trankvilizatoriem, sedatīviem vai miega līdzekļiem) (skatīt 4.5. un 4.7. apakšpunktu).

Risks, ko rada vienlaicīga lietošana ar tādiem sedatīviem līdzekļiem kā benzodiazepīni vai tiem radniecīgas zāles

Vienlaicīga buprenorfīna/naloksona un sedatīvu līdzekļu, tādu kā benzodiazepīni vai tiem radniecīgu zāļu lietošana var izraisīt sedāciju, elpošanas nomākumu, komu un nāvi. Šā riska dēļ vienlaicīga šo sedatīvo līdzekļu parakstīšana pieļaujama pacientiem, kuriem nav iespējams nozīmēt alternatīvu ārstēšanu. Ja tomēr ir pieņemts lēmums parakstīt Bunalict vienlaicīgi ar sedatīviem līdzekļiem, jālieto mazākā efektīvā sedatīvo zāļu 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).

Serotonīna sindroms

Lietojot buprenorfīnu/naloksonu vienlaicīgi ar citiem serotonerģiskiem 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 serotonerģiskiem 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.

Pēkšņa ārstēšanas pārtraukšana nav ieteicama, jo var rasties abstinences sindroms, kas var sākties 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, aknu encefalopātijas un nāves gadījumu aprakstiem. Daudzos gadījumos izraisīta un sekmējoša 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 injicējamu 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 atgriešanos pie nelegālu narkotiku lietošanas. Ja ārstēšana tiek turpināta,

rūpīgi jākontrolē aknu darbība.

Opioīdu abstinences sindroma provocēšana

Uzsākot terapiju ar buprenorfinu/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 buprenorfinu vai metadona uz buprenorfinu/naloksonu pacienti ir rūpīgi jānovēro, jo ir ziņots par abstinences simptomiem. Lai izvairītos no abstinences provocēšanas, iesaistīt ārstēšanā ar buprenorfinu/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 buprenorfinu un naloksona farmakokinētiku tika izvērtēta pēcreģistrācijas pētījumā. Gan buprenorfīns, gan naloksons tiek plaši metabolizēti aknās, un pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem novēroja augstāku buprenorfinu un naloksona koncentrāciju plazmā nekā veselīgi cilvēki. Jānovēro, vai pacientiem nerodas straujas opioīdu lietošanas atcelšanas pazīmes un simptomi, toksicitāte vai pārdozēšana, kam pamatā ir paaugstināta naloksona un/vai buprenorfinu koncentrācija.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ieteicams noteikt aknu sākotnējos funkcionālos rādītājus un dokumentēt vīrushepatīta statusu. Lielāks aknu bojājuma risks ir pacientiem, kam laboratoriskajos izmeklējumos konstatēts vīrushepatīts, pacientiem, kas vienlaikus lieto citas zāles, (skatīt 4.5. apakšpunktu), un/vai pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Ieteicama regulāra aknu darbības kontrole (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Bunolict tabletes lietošanai zem mēles piesardzīgi jālieto pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar smagu aknu mazspēju buprenorfinu/naloksona lietošana ir kontrindicēta.

Nieru darbības traucējumi

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

CYP 3A inhibitori

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

Zāļu grupas iedarbība

Opioīdi ambulatorajiem pacientiem var izraisīt ortostatisku hipotensiju.

Opioīdi var paaugstināt cerebrospinalā šķidruma spiedienu, kas savukārt var izraisīt krampjus, tāpēc opioīdi piesardzīgi jālieto pacientiem ar galvas traumu, intrakraniāliem bojājumiem, citos apstākļos, kad var paaugstināties cerebrospinalā šķidruma spiediens, vai pacientiem ar krampju lēkmēm anamnēzē.

Opioīdi jālieto piesardzīgi pacientiem ar hipotensiju, prostatas hipertrofiju vai urīnizvadkanāla stenozī.

Opioīdu izraisīta mioze, samaņas traucējumi 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 miksedēmu, hipotireozi vai virsnieru garozas nepietiekamību (piemēram, Adisona slimību).

Pierādīts, ka opioīdi paaugstina žultsvada iekšējo spiedienu, un opioīdi jālieto piesardzīgi pacientiem ar žults izvades traucējumiem.

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

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

Palīgvielas

Bunality satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Bunality satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē lietošanai zem mēles, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Pediatriskā populācija

Lietošanas pusaudzīem (vecums 15 – < 18 gadi)

Tā kā nav datu par lietošanu pusaudzīem (vecums 15–< 18 gadi), šīs vecuma grupas pacienti ārstēšanas laikā jānovēro rūpīgāk.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Bunality nedrīkst lietot vienlaicīgi ar:

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

Bunality jālieto piesardzīgi vienlaicīgi ar:

- sedatīviem līdzekļiem kā benzodiazepīniem vai tiem radniecīgām zālēm: opioīdu un sedatīvu līdzekļu, piemēram, benzodiazepīnu vai tiem radniecīgu zāļu, vienlaicīga lietošana palielina sedācijas, elpošanas nomākuma, komas un nāves risku papildus nomācošas ietekmes uz CNS dēļ. Tāpēc jāierobežo sedatīvo zāļu vienlaicīgas lietošanas deva un ilgums (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacienti jābrīdina, ka ir ārkārtīgi bīstami patstāvīgi lietot ārsta nenozīmētus benzodiazepīnus, kad tiek lietotas šīs zāles. Jābrīdina arī, ka vienlaicīgi ar Bunality benzodiazepīnus drīkst lietot tikai tā, kā to norādījis ārsts (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- citiem centrālās nervu sistēmas depresantiem, citiem opioīdu atvasinājumiem (piemēram, metadonu, 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 analģēziju var būt grūti sasniegt, ja pacientiem, kuri lieto buprenorfīnu/naloksonu, tiek dots tīrs opioīdu agonists. Tāpēc pastāv pārdozēšanas iespēja ar tīru agonistu, it īpaši, ja tiek mēģināts pārvarēt buprenorfīna daļējo agonista iedarbību, vai arī

gadījumos, kad pazeminās buprenorfīna līmenis plazmā;

- serotonergiskām 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);
- naltreksons un nalmefēns ir opioīdu antagonisti, kas var bloķēt buprenorfīna farmakoloģisko iedarbību. Vienlaicīga lietošana buprenorfīna/naloksona 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: buprenorfīna un ketokonazola (spēcīga CYP3A4 inhibitora) mijiedarbības pētījumā novēroja palielinātu buprenorfīna C_{max} un AUC (laukumu zem līknes) – aptuveni attiecīgi par 50% un 70%, un mazākā mērā norbuprenofrīnam. Pacienti, kuri saņem buprenorfīnu/naloksonu, rūpīgi jānovēro un, lietojot zāles 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 antibiotiskiem līdzekļiem) var būt jāsamazina deva;
- CYP3A4 induktoriem: lietojot CYP3A4 induktorus vienlaicīgi ar buprenorfīnu, var pazemināties buprenorfīna koncentrācija plazmā, iespējami izraisot nepietiekamu opioīdu atkarības ārstēšanu ar buprenorfīnu. Pacientus, kuri saņem buprenorfīnu/naloksonu, ieteicams rūpīgi novērot, ja vienlaicīgi tiek lietoti induktori (piemēram, fenobarbitāls, karbamazepīns, fenitoīns, rifampicīns). Var būt nepieciešams attiecīgi pielāgot buprenorfīna vai CYP3A4 induktora devu;
- vienlaicīga monoamīnoksidāzes inhibitoru (MAOI) lietošana var izraisīt opioīdu iedarbības pastiprināšanos, pamatojoties uz pieredzi ar morfīnu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par buprenorfīna/naloksona lietošanu grūtniecēm 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 sindroma izpausmes sākas vēlīni: 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 pusperiods.

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 cilvēkam izdalās krūts pienā. Buprenorfīns un tā metabolīti cilvēkam izdalās krūts pienā. Konstatēts, ka žurkām buprenorfīns nomāc laktāciju. Tādēļ terapijas laikā ar Bunalict jāpārtrauc bērna barošana ar krūti.

Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par samazinātu mātišu auglību, lietojot lielas devas (sistēmiskā iedarbība > 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 zāles 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 nelabvēlīgi ietekmēt viņu spēju veikt šādas darbības.

4.8. Nevēlamās blakusparādībasDrošuma profila kopsavilkums

Pivotālos klīniskajos pētījumos terapijas izraisītās nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots visbiežāk, 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.

Turpmāk 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 buprenorfīna/ naloksona klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības laikā

Orgānu sistēma	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
<i>Infekcijas un infestācijas</i>		Gripa Infekcija Faringīts Rinīts	Urīnceļu infekcija Maksts infekcija	
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>			Anēmija Leikocitoze Leikopēnija Limfadenopātija Trombocitopēnija	
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>			Paaugstināta jutība	Anafilaktisks šoks

<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>			Samazināta apetīte Hiperglikēmija Hiperlipidēmija Hipoglikēmija	
<i>Psihiskie traucējumi</i>	Bezmiegs	Trauksme Depresija Samazināta dzimumtieksme Nervozitāte Patoloģiska domāšana	Neparasti sapņi Uzbudinājums Apātija Depersonalizācija Atkarība no zālēm Eiforisks garastāvoklis Naidīgums	Halucinācijas
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	Galvassāpes	Migrēna Reibonis Hipertonija Parestēzija Miegainība	Amnēzija Hiperkinēzija Krampji Runas traucējumi Trīce	Aknu encefalopātija Ģibonis
<i>Acu bojājumi</i>		Vājredzība Asaru dziedzeru darbības traucējumi	Konjunktivīts Mioze	
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>				Vertigo
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>			Stenokardija Bradikardija Miokarda infarkts Sirdsklauves Tahikardija	
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>		Hipertensija Asinsvadu paplašināšanās	Hipotensija	Ortostatiska hipotensija
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>		Klepus	Astma Aizdusa Žāvas	Bronhu spazmas Elpošanas nomākums
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	Aizcietējums Slikta dūša	Sāpes vēderā Caureja Dispepsija Flatulence Vemšana	Čūlas mutes dobumā Mēles krāsas maiņa	
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>				Hepatīts Akūts hepatīts Dzelte Aknu nekroze Hepatorenālais sindroms

<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	Pastiprināta svīšana	Nieze Izsitumi Nātrene	Akne Alopēcija Eksfoliatīvais dermatīts Sausa āda Mezglīņi ādā	Angioedēma
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>		Muguras sāpes Artralģija Muskuļu spazmas Mialģija	Artrīts	
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>		Urīnācijas traucējumi	Albuminūrija Dizūrija Hematūrija Nierakmeņi Urīna aizture	
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>		Erektila disfunkcija	Amenoreja Ejakulācijas traucējumi Menorāģija Metrorāģija	
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	Abstinences sindroms	Astēnija Sāpes krūškurvī Drebuļi Drudzis Savārgums Sāpes Perifērā tūska	Hipotermija	Abstinences sindroms jaundzimušajam
<i>Izmeklējumi</i>		Novirzes aknu funkcionālo rādītāju analīzēs Ķermeņa masas samazināšanās	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	Paaugstināts transamināžu līmenis
<i>Traumas, saīdēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</i>		Trauma	Karstuma dūriens	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ir ziņots par lokālu reakciju, dažkārt septisku (abscesu, celulītu) un potenciāli nopietnu akūtu hepatītu un citām infekcijām, piemēram, pneimoniju, endokardītu, pēc nepareizas zāļu lietošanas intravenozi, un dažas nevēlamās 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 ieguvuma/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. Pārdozēšana

Simptomi

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 jāpārvieto uz vietu, kur pieejami visi līdzekļi reanimēšanai.

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

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

Ja tiek lietots naloksone, ilgstošā buprenorfina darbība ir jāņem vērā, nosakot terapijas ilgumu un medicīnisko uzraudzību, kas nepieciešama, lai novērstu pārdozēšanas izpausmes. Naloksone no organisma var tikt izvadīts ātrāk nekā buprenorfins, tādējādi iespējama iepriekš kontrolēto buprenorfina pārdozēšanas simptomu atgriešanās, tāpēc var būt nepieciešama ilgstoša infūzija. Ja infūzija nav iespējama, var būt nepieciešama atkārtota naloksone deva. 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

Buprenorfins ir daļējs opioīdu agonists/antagonists, kas saistās ar μ un κ (kappa) opioīdu receptoriem galvas 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.

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

Informācija par buprenorfina/naloksone efektivitāti un drošumu ir atvasināta galvenokārt no vienu gadu ilga klīniskā pētījuma, kas bija 4 nedēļu randomizēts dubultmaskēts buprenorfina/naloksone,

buprenorfīna un placebo salīdzinājums, kam sekoja 48 nedēļas 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 nedēļas ilgā balstterapijas fāzē un 7 nedēļas 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 maza, 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 glikuronkonjugāciju tievajās zarnās un aknās. Tādēļ šīs zāles nav piemērotas iekšķīgai lietošanai.

Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 90 minūšu laikā pēc lietošanas zem mēles. Lietojot lielāku buprenorfīna/naloksona devu zem mēles, paaugstinājās 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 vidējie farmakokinētiskie rādītāji

Farmakokinētiskais raksturlielums	Buprenorfīns/naloksons 4 mg	Buprenorfīns/naloksons 8 mg	Buprenorfīns/naloksons 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)

3. tabula. Zem mēles vai aiz vaiga lietotas buprenorfīna/naloksona membrānas farmakokinētisko rādītāju izmaiņas, salīdzinot ar buprenorfīna/naloksona tableti lietošanai zem mēles

Deva	FK rādītājs	Palielinājums buprenorfīnam			FK rādītājs	Palielinājums naloksonam		
		Zem mēles lietojama membrāna salīdzinājuma ar zem mēles lietojamu tableti	Aiz vaiga lietojama membrāna salīdzinājuma ar zem mēles lietojamu tableti	Aiz vaiga lietojama membrāna salīdzinājuma ar zem mēles lietojamu membrānu		Zem mēles lietojama membrāna salīdzinājuma ar zem mēles lietojamu tableti	Aiz vaiga lietojama membrāna salīdzinājuma ar zem mēles lietojamu tableti	Aiz vaiga lietojama membrāna salīdzinājuma ar zem mēles lietojamu membrānu
1 × 2 mg/0,5 mg	C _{max}	22 %	25 %	-	C _{max}	-	-	-
	AUC _{0-pēdējā}	-	19 %	-	AUC _{0-pēdējā}	-	-	-
2 × 2 mg/0,5 mg	C _{max}	-	21 %	21 %	C _{max}	-	17 %	21 %
	AUC _{0-pēdējā}	-	23 %	16 %	AUC _{0-pēdējā}	-	22 %	24 %
1 × 8 mg/2 mg	C _{max}	28 %	34 %	-	C _{max}	41 %	54 %	-
	AUC _{0-pēdējā}	20 %	25 %	-	AUC _{0-pēdējā}	30 %	43 %	-
1 × 12 mg/3 mg	C _{max}	37 %	47 %	-	C _{max}	57 %	72 %	9 %
	AUC _{0-pēdējā}	21 %	29 %	-	AUC _{0-pēdējā}	45 %	57 %	-
1 × 8 mg/2 mg un 2 × 2 mg/0,5 mg	C _{max}	-	27 %	13 %	C _{max}	17 %	38 %	19 %
	AUC _{0-pēdējā}	-	23 %	-	AUC _{0-pēdējā}	-	30 %	19 %

1. piebilde. „-” nozīmē, ka nav izmaiņu, ja C_{max} un AUC_{0-pēdējā} vērtību ģeometrisko vidējo attiecību 90 % ticamības intervāli ietilpst robežās no 80 % līdz 125%.

2. piebilde. Dati par 4 mg/1 mg stipruma membrānu nav pieejami; sastāva ziņā tā ir proporcionāla 2 mg/0,5 mg stipruma membrānai, un tās izmērs ir tāds pats kā 2 × 2 mg/0,5 mg stipruma membrānai.

Izkliede

Pēc buprenorfīna uzsūkšanās novērojama ātra izkļiedes fāze (izkļiedes pusperiods ir no 2 līdz 5 stundām).

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 primārā molekula un primārais dealkilētais metabolīts norbuprenorfīns glikuronizējas. Norbuprenorfīns saistās ar opioīdu receptoriem *in vitro*; tomēr nav zināms, vai norbuprenorfīns veicina 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, ar žulti izdaloties glikuronizētiem metabolītiem (~70%), bet atlikusī daļa (~30%) izdalās ar urīnu.

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

Naloksone vidējā maksimālā koncentrācija plazmā bija pārāk zema, lai novērtētu devas proporcionalitāti, un septiņiem no astoņiem pārbaudītajiem pacientiem, kuriem naloksone līmenis plazmā bija virs kvantitatīvās noteikšanas robežas (0,05 ng/ml), vairāk nekā 2 stundas pēc devas lietošanas naloksone nekonstatēja.

Nav konstatēts, ka naloksone ietekmētu buprenorfīna farmakokinētiku; gan buprenorfīna tabletes lietošanai zem mēles, gan buprenorfīna/naloksone membrāna lietošanai zem mēles nodrošina līdzīgu buprenorfīna koncentrāciju plazmā.

Izklīde

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

Biotransformācija

Naloksone metabolizējas 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 2 līdz 12 stundām.

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Informācija par farmakokinētiku gados vecākiem pacientiem nav pieejama.

Nieru darbības traucējumi

Eliminācija caur nierēm veido relatīvi nelielu daļu (~30%) no kopējā buprenorfīna/naloksone klīrensa. 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.

4. tabulā ir apkopoti klīniskā pētījuma rezultāti, kuros tika noteikta buprenorfīna un naloksone iedarbība pēc buprenorfīna/naloksone 2,0 mg/0,5 mg tabletes lietošanai zem mēles lietošanas veselīgiem cilvēkiem un pacientiem ar dažādas smaguma pakāpes aknu darbības traucējumiem.

4. tabula. Aknu darbības traucējumu ietekme uz buprenorfīna un naloksona farmakokinētikas rādītājiem pēc buprenorfīna/naloksona lietošanas (izmaiņas salīdzinājumā ar veseliem indivīdiem)			
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}	Paaugstinājās 1,2 reizes	Paaugstinājās 1,1 reizi	Paaugstinājās 1,7 reizes
AUC_{last}	Līdzīgi kā kontroles grupai	Palielinājās 1,6 reizes	Palielinājās 2,8 reizes
Naloksons			
C_{max}	Līdzīgi kā kontroles grupai	Paaugstinājās 2,7 reizes	Paaugstinājās 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 iedarbība plazmā palielinājās apmēram trīs reizes, turpretim naloksona iedarbība plazmā smagu aknu darbības traucējumu gadījumā palielinājās 14 reizes.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

Reprodukcijas pētījumi, lietojot buprenorfīnu: naloksonu (attiecībā 1:1) iekšķīgi, liecina, ka žurku embriji gāja bojā, lietojot visas devas, kas bija toksiskas mātītei. Mazākā pētītā deva bija līdzvērtīga iedarbībai, kas 1 reizi pārsniedz buprenorfīna un 5 reizes naloksona 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/naloksonu 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/naloksona ievadīšana ar barību žurkām 500 ppm vai lielākā devā izraisīja auglības samazināšanos, kas izpaudās kā samazināts veismīgu apaugļošanās gadījumu 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 nevēlamas ietekmes uz mātītes auglību.

Kancerogenitātes pētījums ar buprenorfīnu/naloksonu tika veikts 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 (E421)
Kukurūzas ciete
Povidons (K=30)
Bezūdens citronskābe
Nātrija citrāts
Citrona aromatizētājs
Laima aromatizētājs
Acesulfāma kālija sāls
Nātrija stearilfumarāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Bērniem neatverams, noplēšams dozējamu vienību blisteris:
poliamīds/alumīnijs/PVH/alumīnijs/PET.

Iepakojuma lielumi: 7 x 1 tabletes, 28 x 1 tabletes un 49 x 1 tabletes.

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

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovēnija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

Bunalert 2 mg/0,5 mg: 19-0099

Bunalert 8 mg/2 mg: 19-0100

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2019. gada 5. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

03/2023