

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Bupensanduo 2 mg/0,5 mg sublingválne tablety

Bupensanduo 4 mg/1 mg sublingválne tablety

Bupensanduo 8 mg/2 mg sublingválne tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Bupensanduo 2 mg/0,5 mg sublingválne tablety

Každá sublingválna tableta obsahuje 2 mg buprenorfínu (ako chlorid) a 0,5 mg naloxónu (ako chlorid, dihydrát).

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá sublingválna tableta obsahuje 39,90 mg laktózy.

Bupensanduo 4 mg/1 mg sublingválne tablety

Každá sublingválna tableta obsahuje 4 mg buprenorfínu (ako chlorid) a 1 mg naloxónu (ako chlorid, dihydrát).

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá sublingválna tableta obsahuje 79,80 mg laktózy.

Bupensanduo 8 mg/2 mg sublingválne tablety

Každá sublingválna tableta obsahuje 8 mg buprenorfínu (ako chlorid) a 2 mg naloxónu (ako chlorid, dihydrát).

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá sublingválna tableta obsahuje 159,60 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Sublingválna tableta

Bupensanduo 2 mg/0,5 mg sublingválne tablety

Biele až takmer biele, okrúhle a bikonvexné tablety, s deliacou ryhou na jednej strane a s priemerom približne 6,5 mm.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Bupensanduo 4 mg/1 mg sublingválne tablety

Biele až takmer biele, okrúhle a bikonvexné tablety, s deliacou ryhou na jednej strane a s priemerom približne 8,5 mm.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Bupensanduo 8 mg/2 mg sublingválne tablety

Biele až takmer biele, okrúhle a bikonvexné tablety, s deliacou ryhou na jednej strane a s priemerom približne 11,5 mm.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Substitučná liečba závislosti na opioidoch, a to v rámci lekárskej, sociálnej a psychologickkej liečby. Účelom zložky naloxón je zabrániť nesprávnemu intravenóznemu použitiu.

Liečba je určená na použitie u dospelých a dospelievajúcich nad 15 rokov, ktorí súhlasili s liečbou závislosti.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba musí byť pod dohľadom lekára so skúsenosťami v liečbe závislosti od opiátov/narkománii.

Opatrenia pred indukciou

Pred začatím liečby by sa mal brať do úvahy typ závislosti na opioidoch (t.j. dlhodobá alebo krátkodobá pôsobiaca opioidy), čas od posledného použitia opioidu a stupeň závislosti na opioidoch. Aby sa predišlo urýchleniu abstinenčných prejavov, mala by sa vykonať indukcia buprenorfinom/naloxónom alebo buprenorfinom, len keď sú zrejmé objektívne a jasné prejavy abstinenčného syndrómu (na základe napr. skóre poukazujúceho na mierny až stredný abstinenčný syndróm podľa schválenej klinickej stupnice abstinenčných stavov pri opioidoch (Clinical Opioid Withdrawal Scale; COWS)).

- U pacientov závislých od heroínu alebo krátkodobá pôsobiacich opioidov, by prvá dávka buprenorfinu/naloxónu mala byť podaná, keď sa objavia prejavy abstinenčného syndrómu, ale nie menej ako 6 hodín po poslednom užití dávky opioidu.
- U pacientov užívajúcich metadón, by sa mala dávka metadónu znížiť na maximálne 30 mg/deň pred začiatkom terapie buprenorfinom/naloxónom. Pri začatí podávania buprenorfinu/naloxónu by sa mal vziať do úvahy dlhý polčas metadónu. Prvá dávka buprenorfinu/naloxónu by sa mala podať, len ak sa objavia prejavy abstinenčného syndrómu, ale nie skôr ako 24 hodín od posledného užitia metadónu. Buprenorfin môže urýchliť abstinenčné príznaky u pacientov závislých od metadónu.

Dávkovanie

Začatie liečby (indukcia)

Odporúčaná začiatková dávka u dospelých a dospelievajúcich nad 15 rokov je jedna až dve tablety lieku Bupensanduo 2 mg/0,5 mg. Ďalšie jedna až dve tablety lieku Bupensanduo 2 mg/0,5 mg môžu byť podané prvý deň v závislosti na individuálnych požiadavkách pacienta.

Pri začatí liečby sa odporúča každodenný dohľad podávania dávky pre zabezpečenie správneho sublingválneho zavedenia dávky a sledovanie odpovede pacienta na liečbu ako návod pre efektívne titrovanie dávky podľa klinickej účinnosti.

Úprava dávkovania a udržiavacia liečba

Po indukciu liečby v prvý deň, by mal byť pacient v priebehu niekoľkých najbližších dní postupne úpravou dávky podľa klinického účinku u jednotlivého pacienta, stabilizovaný na udržiavaciu dávku. Titrácia dávky v krokoch po 2-8 mg buprenorfinu sa riadi opakovaným hodnotením klinického a psychologického stavu pacienta, a nemala by prekročiť maximálnu dennú dávku 24 mg buprenorfinu.

Nižšie ako denné dávkovanie

Po uspokojuivej stabilizácii sa frekvencia dávok môže znížiť na podávanie každý druhý deň, pričom dávka je dvojnásobkom individuálne titrovanej dennej dávky. Napríklad pacient stabilizovaný na prijímanie dennej dávky 8 mg buprenorfinu, môže dostávať 16 mg buprenorfinu každý druhý deň, bez dávky v ostatných dňoch. U niektorých pacientov môže byť po úspešne dosiahnutej stabilizácii frekvencia podávania znížená na 3-krát týždenne (napríklad v pondelok, stredu a piatok). Dávka v pondelok a v stredu by mala byť dvojnásobkom individuálne titrovanej dennej dávky a piatková dávka by mala byť trojnásobkom individuálne titrovanej dennej dávky bez podania dávky v ostatných dňoch.

Dávka podaná v ktorýkoľvek deň by však nemala prekročiť množstvo 24 mg buprenorfinu. Pre pacientov vyžadujúcich titrovanú dennú dávku v množstve viac ako 8 mg buprenorfinu/deň nemusí byť tento režim dostatočný.

Ukončenie liečby

Ak pacient súhlasí, môže sa dávka po dosiahnutí uspokojivej stabilizácie postupne znižovať na nižšiu udržiavaciu dávku; v niektorých priaznivých prípadoch môže byť liečba ukončená. Dostupnosť dávok 2 mg/0,5 mg a 8 mg/2 mg umožňuje titráciu smerom k nižšiemu dávkovaniu. U pacientov, ktorí môžu vyžadovať nižšiu dávku buprenorfinu, sa môže použiť 0,4 mg buprenorfinu. Po ukončení liečby by mali byť pacienti sledovaní kvôli potenciálnemu riziku recidívy.

Striedanie buprenorfinu a buprenorfinu/naloxónu

Pri sublingválnom používaní majú buprenorfin a buprenorfin/naloxón podobné klinické účinky a sú zameniteľné; avšak pred prechodom z buprenorfinu/naloxónu na buprenorfin majú so zmenou súhlasiť predpisujúci lekár, aj pacient a u pacienta je potrebné sledovať prípadnú potrebu úpravy dávky.

Osobitné populácie

Starší pacienti

Bezpečnosť a účinnosť buprenorfinu/naloxónu u starších pacientov nad 65 rokov nebola stanovená. Nie je možné uviesť odporúčanie na dávkovanie.

Porucha funkcie pečene

Obidve liečivá lieku Bupensanduo, buprenorfin a naloxón, sa extenzívne metabolizujú v pečeni a zvýšené plazmatické hladiny buprenorfinu a naloxónu boli zaznamenané u pacientov so stredne závažným a závažným poškodením pečene. Pacienti majú byť sledovaní z dôvodu možných prejavov a symptómov z vysadenia opioidov, toxicity alebo predávkovania, ktoré sú spôsobené zvýšenou hladinou naloxónu a/alebo buprenorfinu.

Keďže farmakokinetika buprenorfinu/naloxónu môže byť u pacientov s poruchou funkcie pečene zmenená, u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa odporúčajú nižšie počiatkové dávky a opatrná titrácia dávky. Buprenorfin/naloxón je kontraindikovaný u pacientov so závažným poškodením pečene (pozri časť 4.3 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poškodením obličiek nie je nutná úprava dávky buprenorfinu/naloxónu. Pri dávkovaní u pacientov so závažným poškodením obličiek sa odporúča opatrnosť (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť buprenorfinu/naloxónu u detí mladších ako 15 rokov nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Lekári musia varovať pacientov, že sublingválna cesta je jedinou účinnou a bezpečnou cestou podania tohto lieku (pozri časť 4.4). Tableta sa umiestni pod jazyk, kým sa úplne nerozpustí. Pacienti by nemali prehltáť alebo konzumovať jedlo alebo nápoje, kým sa tableta úplne nerozpustí.

Dávka sa skladá z viacerých tabliet lieku Bupensanduo s odlišnou silou, ktoré môžu byť užívané všetky naraz alebo v dvoch rozdelených dávkach; druhá dávka sa užíva ihneď po rozpustení prvej dávky.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Závažná respiračná insuficiencia

Závažná porucha funkcie pečene

Akútny alkoholizmus alebo *delirium tremens*.

Súbežné užívanie antagonistov opioidov (naltrexón, nalmefén) na liečbu závislosti od alkoholu alebo opioidov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Nesprávne užívanie, zneužívanie a nevhodné užívanie

Buprenorfin môže byť nesprávne užívaný alebo zneužívaný podobne ako ostatné opioidy, legálne alebo nelegálne. Niektoré riziká nesprávneho užívania a zneužívania zahŕňajú predávkovanie, šírenie vírusových alebo lokalizovaných a systémových infekcií krvnou cestou, útlm dýchania a poškodenie pečene. Nesprávne užívanie buprenorfinu niekým iným ako určeným pacientom predstavuje ďalšie riziko nových závislých osôb na drogách, ktorí užívajú buprenorfin ako primárny zneužívaný liek, a môže k tomu dôjsť, ak je liek distribuovaný na nezákonné použitie priamo určeným pacientom, alebo ak liek nie je chránený proti krádeži.

Liečba buprenorfinom/naloxónom v dávkach pod úrovňou optimálneho množstva môže viesť k zneužitiu lieku pacientom a následnému predávkovaniu alebo ukončeniu liečby. Pacient, ktorý užíva nižšie dávky buprenorfinu/naloxónu môže reagovať na nekontrolované abstinenčné príznaky samoliečbou opioidmi, alkoholom alebo inými sedatívami - hypnotikami, ako sú benzodiazepíny. Aby sa minimalizovalo riziko nesprávneho použitia, zneužitia a nevhodného použitia, mali by lekári prijať vhodné opatrenia pri predpisovaní a výdaji buprenorfinu, ako je vyhýbanie sa predpisovaniu viacerých balení na začiatku liečby, a vykonávať následné návštevy pacienta s klinickým sledovaním podľa jeho potrieb.

Kombinácia buprenorfinu s naloxónom v lieku Bupensanduo má zabrániť nesprávnemu užívaniu a zneužívaniu buprenorfinu. Intravenózne alebo intranazálne nesprávne užívanie lieku Bupensanduo by malo byť menej pravdepodobné ako pri samotnom buprenorfíne pretože naloxón v lieku Bupensanduo môže urýchliť abstinenčné príznaky u osôb závislých na heroíne, metadóne alebo iných opioidných agonistov.

Riziko súbežného užívania sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné liečivá

Súbežné užívanie lieku Bupensanduo a sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné liečivá, môže mať za následok útlm, respiračnú depresiu, kómu a smrť. Vzhľadom na tieto riziká treba predpisovať súbežné užívanie so sedatívami len pacientom, u ktorých nie je možná iná vhodná alternatívna liečba. Ak sa prijme rozhodnutie predpísať Bupensanduo súbežne so sedatívami, má sa predpísať najnižšia účinná dávka a dĺžka trvania liečby má byť čo najkratšia.

Pacienti majú byť starostlivo sledovaní, pokiaľ ide o prejavy a príznaky respiračnej depresie a útlmu. V tejto súvislosti sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov o týchto príznakoch (pozri časť 4.5).

Riziko respiračnej depresie tiež existuje ak sa buprenorfin nepoužíva tak, ako je predpísaný. Úmrtia boli hlásené aj v súvislosti so súbežným podávaním buprenorfinu s ďalšími látkami s tlmiacim účinkom ako je alkohol alebo iné opioidy. V prípade podania buprenorfinu osobám bez závislosti od opioidov, ktorých organizmus netoleruje účinky opioidov, môže dôjsť k potenciálne smrteľnej respiračnej depresii.

U pacientov s astmou alebo respiračnou nedostatočnosťou (napr. chronická obštrukčná choroba pľúc, *cor pulmonale*, znížená respiračná rezerva, hypoxia, hyperkapnia, už existujúca respiračná depresia alebo kyfoscólióza (zakrivenie chrbtice vedúce k potenciálnej dýchavičnosti)) sa musí tento liek používať s opatrnosťou.

Buprenorfin/naloxón môže spôsobiť vážnu a potenciálne smrteľnú respiračnú depresiu u detí a osôb bez závislosti na opioidoch, ktorí ho neúmyselne alebo úmyselne užijú. Pacienti musia byť upozornení, aby blistre skladovali na bezpečnom mieste, neotvárali ich predčasne, uchovávali ich mimo dosahu detí a ďalších členov domácnosti a nepožívali liek v prítomnosti detí. V prípade neúmyselného požitia alebo podozrenia na požitie ihneď privolajte jednotku rýchlej lekárskej pomoci.

Poruchy dýchania spojené so spánkom

Opioidy môžu spôsobiť poruchy dýchania súvisiace so spánkom, vrátane centrálného spánkového apnoe (CSA) a hypoxémie súvisiacej so spánkom. Užívanie opioidov zvyšuje riziko CSA v závislosti od dávky. U pacientov, ktorí majú CSA, je potrebné zvážiť zníženie celkovej dávky opioidov.

Útlm CNS

Buprenorfin/naloxón môže spôsobiť ospalosť, zvlášť pri užívaní spolu s alkoholom alebo s látkami tlmiacimi centrálny nervový systém (ako sú trankvilizéry, sedatíva a hypnotiká) (pozri časť 4.5).

Sérotonínový syndróm

Súbežné podávanie Bupensandua a iných sérotonergných liekov, ako sú inhibítory MAO, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI) alebo tricyklické antidepresíva, môže viesť k sérotonínovému syndrómu, potenciálne život ohrozujúcemu stavu (pozri časť 4.5).

Ak je súbežná liečba inými sérotonergnými liekmi klinicky opodstatnená, odporúča sa pozorné sledovanie pacienta, najmä na začiatku liečby a pri zvyšovaní dávky.

Symptómy sérotonínového syndrómu môžu zahŕňať zmeny duševného stavu, autonómnou nestabilitu, neuromuskulárne abnormality a/alebo gastrointestinálne symptómy.

Ak existuje podozrenie na sérotonínový syndróm, je potrebné zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby v závislosti od závažnosti symptómov.

Závislosť

Buprenorfin je čiastočný agonista μ (μ)-opiátového receptora a chronické podávanie vyvoláva závislosť opioidného typu. Štúdie na zvieratách, rovnako ako klinické skúsenosti ukázali, že buprenorfin môže vyvolať závislosť, ale na nižšej úrovni ako plný agonista, napr. morfin.

Náhle prerušenie liečby sa neodporúča, pretože následkom môže byť abstinenčný syndróm, ktorý môže mať oneskorený nástup.

Hepatitída a poruchy pečeneových funkcií

V klinických štúdiách aj v hláseniach nežiaducich účinkov po uvedení na trh boli u osôb závislých na opioidoch hlásené prípady akútneho poškodenia pečene. Spektrum abnormalít siaha od prechodných asymptomatických zvýšení pečeneových transamináz až po prípady zlyhania pečene, pečeneovej nekrózy, hepatorenálneho syndrómu, hepatálnej encefalopatie i úmrtia. V mnohých prípadoch prítomnosť už existujúcich mitochondriálnych porúch (genetické ochorenia, abnormality pečeneových enzýmov, infikácia vírusmi hepatitídy typu B alebo hepatitídy typu C, nadmerná konzumácia alkoholu, anorexia, súbežné užívanie iných potenciálne hepatotoxických liekov) a pokračovanie v injekčnom užívaní drog môže mať kauzálnu alebo pomocnú úlohu. Tieto faktory musia byť brané do úvahy pred predpísaním buprenorfinu/naloxónu a počas liečby. V prípade podozrenia na poškodenie pečene sa vyžaduje ďalšie biologické a etiologické zhodnotenie. V závislosti od výsledkov sa môže užívanie lieku opatrne prerušiť tak, aby sa predišlo abstinenčným príznakom, a aby sa zabránilo návratu k užívaniu nelegálnych drog. Pokiaľ sa v liečbe pokračuje, musí sa činnosť pečene starostlivo sledovať.

Urýchlenie opioidného abstinenčného syndrómu

Pri začatí liečby buprenorfinom/naloxónom si musí byť lekár vedomý čiastočného agonistického profilu buprenorfinu, ktorý môže urýchliť abstinenčný syndróm pacientov závislých na opioidoch, najmä ak je podávaný v dobe kratšej ako 6 hodín od poslednej dávky heroínu alebo iného krátkodobo pôsobiaceho opioidu, alebo ak je podávaný v dobe kratšej ako 24 hodín od poslednej dávky metadónu. Počas doby prechodu z buprenorfinu alebo metadónu na buprenorfin/naloxón musia byť pacienti pozorne sledovaní, keďže boli hlásené abstinenčné príznaky. Aby sa zabránilo urýchleniu abstinenčného syndrómu, musí sa vykonať indukcia buprenorfinom/naloxónom, keď sú zrejmé objektívne príznaky abstinenčného syndrómu (pozri časť 4.2).

Abstinenčné príznaky môžu byť spojené s podávaním nižších ako optimálnych dávok.

Porucha funkcie pečene

Vplyv poškodenia pečene na farmakokinetiku buprenorfinu a naloxónu bol vyhodnocovaný v štúdií po uvedení lieku na trh. Keďže sa obidve liečivá, buprenorfin aj naloxón, extenzívne metabolizujú v pečeni, boli po podaní jednorazovej dávky zaznamenané vyššie plazmatické hladiny buprenorfinu a naloxónu u pacientov so stredne závažným a závažným poškodením pečene. Pacienti majú byť sledovaní z dôvodu možných prejavov a symptómov urýchleného opioidného abstinenčného syndrómu, toxicity alebo predávkovania, ktoré sú spôsobené zvýšenou hladinou naloxónu a/alebo buprenorfinu.

Pred začatím liečby sa odporúča vykonať východiskové pečeňové testy a dokumentáciu stavu vírusovej hepatitídy. Pacienti, ktorí sú pozitívni na vírusovú hepatitídu, súbežne užívajú lieky (pozri časť 4.5) a/alebo už majú poruchu funkcie pečene, hrozí rýchlejšie poškodenie pečene. Odporúča sa pravidelné sledovanie funkcie pečene (pozri časť 4.4).

Bupensanduo sublingválne tablety musia byť používané s opatrnosťou u pacientov so stredne závažným poškodením pečene (pozri časť 4.3 a 5.2). Buprenorfín/naloxón je kontraindikovaný u pacientov so závažnou pečeňovou nedostatočnosťou.

Porucha funkcie obličiek

Vylučovanie obličkami môže trvať dlhšie, pretože 30 % podanej dávky sa vylučuje prostredníctvom obličiek. Metabolity buprenorfinu sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek akumulujú. Pri určovaní dávky u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min) treba postupovať s opatrnosťou (pozri časti 4.2 a 5.2).

Použitie u dospelých (vek 15≤18)

Vzhľadom na nedostatok údajov u dospelých (vo veku 15≤18), by sa mali pacienti v tejto vekovej skupine počas liečby pozorne sledovať.

Inhibítory CYP 3A

Liečivá, ktoré inhibujú enzým CYP3A4, môžu zvýšiť koncentrácie buprenorfinu. Môže byť potrebné zníženie dávky buprenorfin/naloxónu. U pacientov už liečených inhibítormi CYP3A4 by sa mala dávka buprenorfin/naloxónu starostlivo titrovať, pretože znížená dávka môže byť u týchto pacientov dostačujúca (pozri časť 4.5).

Všeobecné upozornenia týkajúce sa podávania opioidov

Opioidy môžu vyvolať ortostatickú hypotenziu u ambulantne liečených pacientov.

Opioidy môžu zvýšiť tlak mozgovomiechového moku a spôsobiť tak záchvaty. Preto je u pacientov s poranením hlavy, intrakraniálnymi léziami alebo inými okolnosťami, ktoré zvyšujú tlak mozgovomiechového moku, ako aj u pacientov s anamnézou záchvatov v minulosti, nutné používať opioidy s opatrnosťou.

U pacientov s hypotenziou, hypertrofiou prostaty alebo stenózou uretry sa pri používaní opioidov vyžaduje opatrnosť.

Opioidmi vyvolaná mióza, zmeny v úrovni vedomia či zmeny vo vnímaní bolesti ako symptómu ochorenia môžu narušiť vyhodnotenie stavu pacienta alebo sťažiť diagnózu alebo prekryť klinický priebeh sprievodného ochorenia.

Opatrnosť pri používaní opioidov sa vyžaduje u pacientov s myxodémom, hypotyreózou alebo adrenokortikálnou nedostatočnosťou (napr. Addisonova choroba).

Opioidy preukázateľne zvyšujú tlak v žľčovode a je nutné ich používať s opatrnosťou u pacientov s dysfunkciou žľových ciest.

Opatrne treba postupovať pri podávaní opioidov starším alebo zoslabeným pacientom.

Na základe skúseností s morfinom (pozri časť 4.5) môže súbežné užívanie inhibítorov monoaminoxidázy (MAOI - monoamine oxidase inhibitors) zvýšiť účinky opioidov.

Bupensanduo obsahuje laktózu

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Bupensanduo sa nemá užívať spoločne:

- s alkoholickými nápojmi alebo liekmi obsahujúcimi alkohol, pretože alkohol zvyšuje sedatívny účinok buprenorfinu (pozri časť 4.7).

Bupensanduo sa má používať s opatrnosťou pri súbežnom podávaní nasledovných liekov:

- Sedatíva, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné liečivá:
Súbežné užívanie opioidov so sedatívami ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné liečivá, zvyšuje riziko útlmu, respiračnej depresie, kómy a smrti, vzhľadom na aditívny tlmivý účinok na CNS. Dávkovanie a trvanie súbežného užívania má byť obmedzené (pozri časť 4.4). Pacienti musia byť upozornení, že počas užívania tohto lieku je extrémne nebezpečná samoliečba benzodiazepínmi bez predpisu, a musia byť tiež upozornení, aby súbežne s týmto liekom užívali benzodiazepíny len podľa pokynov svojho lekára (pozri časť 4.4).
- ďalšie lieky tlmiace centrálny nervový systém, ostatné opioidné deriváty (napr. metadón, analgetiká a antitusiká), niektoré antidepresíva, sedatívne antagonisty H₁-receptorov, barbituráty, anxiolytiká iné ako benzodiazepíny, neuroleptiká, klonidín a príbuzné látky: tieto kombinácie zvyšujú depresiu centrálného nervového systému. Zníženie úrovne pozornosti môže byť nebezpečné pri vedení vozidiel a obsluhovaní strojov.
- okrem toho môže byť po podaní úplného opioidného agonistu pacientom užívajúcim buprenorfín/naloxón náročné dosiahnuť dostatočnú analgéziu. Vzhľadom k tomu existuje možnosť predávkovania úplným agonistom, najmä pri pokusoch o prekonanie účinkov čiastočného agonistu buprenorfínu alebo poklese úrovne buprenorfínu v plazme.
- naltrexón a nalmefén sú antagonisti opioidov, ktorý dokážu zablokovať farmakologické účinky buprenorfínu. Počas liečby je súbežné podávanie buprenorfínu/naloxónu kontraindikované vzhľadom na potenciálne nebezpečné interakcie, ktoré môžu urýchliť náhly nástup dlhých a intenzívnych abstinenčných príznakov v spojitosti s opioidmi (pozri časť 4.3).
- Inhibítory CYP3A4: výsledkom štúdie interakcie buprenorfínu s ketokonazolom (silným inhibítorom CYP3A4) bolo zvýšenie C_{max} a AUC (area under the curve - plocha pod krivkou) buprenorfínu (približne o 50 % a 70 %, v uvedenom poradí) a v menšej miere aj norbuprenorfínu. Pacienti užívajúci liek Bupensanduo by mali byť starostlivo monitorovaní a môžu vyžadovať v kombinácii so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. inhibítory proteázy ako ritonavir, nelfinavir alebo indinavir, alebo azolové antimykotiká ako ketokonazol alebo itrakonazol, makrolidové antibiotiká) zníženie dávky.
- Induktory CYP3A4: súbežné užívanie induktorov CYP3A4 a buprenorfínu môže znížiť koncentrácie buprenorfínu v plazme a potenciálne vyústiť k liečbe závislosti na opioidoch nižšími dávkami buprenorfínu ako je optimálne. V prípade súbežného podávania induktorov (napr. fenobarbital, karbamazepín, fenytoín, rifampicín) sa odporúča dôkladne monitorovať pacientov užívajúcich buprenorfín/naloxón. Dávku buprenorfínu či induktora CYP3A4 môže byť potrebné príslušne prispôsobiť.
- na základe skúseností s morfinom môže súbežné užívanie inhibítorov monoaminoxidázy (MAOI - monoamine oxidase inhibitors) zvýšiť účinky opioidov.
- sérotonergnými liekmi, ako sú inhibítory MAO, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI) alebo tricyklické antidepresíva, pretože existuje zvýšené riziko sérotonínového syndrómu, potenciálne život ohrozujúceho stavu (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Dostatočné údaje o použití lieku Bupensanduo u tehotných žien nie sú k dispozícii. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe. Ku koncu tehotenstva môže buprenorfín vyvolať útlm dýchania u novorodenca, a to dokonca aj po krátkej dobe podávania. Dlhodobé podávanie buprenorfínu počas posledných troch mesiacov gravidity

môže spôsobiť abstinenčný syndróm u novorodenca (napr. hypertónia, novorodenecký tremor, novorodenecká agitácia, myoklonus alebo kŕčovité záchvaty). K syndrómu dochádza zvyčajne oneskorene niekoľko hodín až niekoľko dní po pôrode.

Vzhľadom na dlhý polčas buprenorfinu sa má na konci tehotenstva zvážiť niekoľkodňové pozorovanie novorodenca, aby sa zabránilo riziku respiračnej depresie či abstinenčného syndrómu u novorodenca. Okrem toho je nutné, aby používanie buprenorfinu/naloxónu počas tehotenstva posúdil lekár. Buprenorfin/naloxón sa má používať počas tehotenstva len v prípade, že potenciálne výhody prevažujú nad potenciálnymi rizikami pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či naloxón prechádza do materského mlieka. Buprenorfin a jeho metabolity sa vylučujú do materského mlieka. U potkanov sa zistilo, že buprenorfin inhibuje laktáciu. Preto je potrebné prerušiť dojčenie počas liečby liekom Bupensanduo.

Fertilita

Štúdie na zvieratách vo vysokých dávkach (pri systémovej expozícii > 2,4-krát vyššej ako expozícia u človeka pri maximálnej odporúčanej dávke 24 mg buprenorfinu na základe AUC) preukázali zníženie fertility u samíc. Pozri časť 5.3.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Buprenorfin/naloxón má malý až mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, ak je podaný pacientom závislým od opioidov. Tento liek môže spôsobiť ospalosť, závraty alebo poruchy myslenia, a to najmä počas indukcie liečby a zmeny dávkovania. Ak je užívaný spolu s alkoholom alebo liekmi tlmiacimi centrálny nervový systém, je pravdepodobné, že účinok bude ešte výraznejší (pozri časti 4.4 a 4.5).

Pacienti musia byť upozornení na nebezpečenstvo pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov pre prípad, že buprenorfin/naloxón môže ovplyvniť ich schopnosti vykonávať tieto činnosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Medzi najčastejšie hlásené nežiaduce účinky súvisiace s liečbou počas pivotných klinických štúdií patrila zápcha a príznaky obvyčajne spojené s abstinenčným syndrómom (napr. nespavosť, bolesť hlavy, nevoľnosť, nadmerné potenie a bolesť). Niektoré hlásenia o záchvatoch, vracaní, hnačke, zvýšených hodnotách pečeňových testov sa považujú za závažné.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka 1 zhrňa nežiaduce reakcie hlásené z pivotných klinických štúdií, v ktorých 342 zo 472 pacientov (72,5%) hlásilo nežiaduce reakcie a nežiaduce reakcie hlásené počas sledovania po uvedení lieku na trh.

Frekvencia možných nežiaducich účinkov uvedených nižšie je definovaná podľa nasledujúcich konvencií:

Veľmi časté ($\geq 1/10$), Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), Neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: S liečbou súvisiace nežiaduce reakcie hlásené v klinických štúdiách a sledovaní po uvedení buprenorfinu/naloxónu na trh

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
<i>Infekcie a nákazy</i>		Chrípka Infekcia Zápal hltanu Nádcha	Infekcia močových ciest Vaginálna infekcia	
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>			Anémia Leukocytóza	

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
			Leukopénia Lymfadenopatia Trombocytopénia	
<i>Poruchy imunitného systému</i>			Precitlivenosť	Anafylaktický šok
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>			Znížená chuť do jedla Hyperglykémia Hyperlipidémia Hypoglykémia	
<i>Psychické poruchy</i>	Nespavosť	Úzkosť Depresia Zníženie libida Nervozita Abnormálne myslenie	Abnormálne sny Agitovanosť Apatia Depersonalizácia Drogová závislosť Eufória Nepriateľstvo	Halucinácie
<i>Poruchy nervového systému</i>	Bolesti hlavy	Migréna Závraty Hypertónia Parestázia Ospalosť	Amnézia Hyperkinéza Záchvaty Poruchy reči Tremor	Pečeňová encefalopatia Synkopa
<i>Poruchy oka</i>		Tupozrakosť Poruchy slzenia	Zápal spojiviek Mióza	
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>				Vertigo
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>			Angina pectoris Bradykardia Infarkt myokardu Búšenie srdca Tachykardia	
<i>Poruchy ciev</i>		Hypertenzia Vazodilatácia	Hypotenzia	Ortostatická hypotenzia
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>		Kašeľ	Astma Dýchavičnosť Zívanie	Bronchospazmus Útlm dýchania
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Zápcha Nevoľnosť	Bolesti brucha Hnačka Dyspepsia Nadúvanie Vracanie	Vredy v ústach Zmena zafarbenia jazyka	
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>				Hepatitída Akútna hepatitída Žltáčka Hepatorenálny syndróm
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	Hyperhidróza	Svrbenie Vyrážka Žihľavka	Akné Alopécia Exfoliatívna dermatitída Suchá koža Hrčky na koži	
<i>Porucha kostrovej a</i>		Bolesti chrbta	Artritída	

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
<i>svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>		Bolesť kĺbov Svalové kŕče Bolesť svalov		
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>		Abnormality moču	Albuminúria Dyzúria Hematúria Nefrolitiáza Retencia moču	
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>		Erektálna dysfunkcia	Amenorea Poruchy ejakulácie Menorágia Metrorágia	
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Abstinenčný syndróm	Asténia Bolesť na hrudi Zimnica Horúčka Celková nevoľnosť Bolesť Periférny edém	Hypotermia	Abstinenčný syndróm u novorodencov (pozri časť 4.6)
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>		Abnormálny test funkcie pečene Pokles hmotnosti	Zvýšenie krvného kreatinínu	Zvýšené hodnoty transamináz
<i>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</i>		Poranenie	Úpal	

Popis vybraných nežiaducich reakcií

V prípade zneužitia lieku vnútrožilovým podaním sú niektoré nežiaduce účinky viac priradované práve zneužitiu lieku ako samotnému lieku, takéto nežiaduce účinky zahŕňajú lokálne reakcie, v niektorých prípadoch septické (absces, celulitída), potenciálne závažnú akútnu hepatitídu a iné akútne infekcie, ako napr. pneumóniu či endokarditídu (pozri časť 4.4).

U pacientov so závislosťou na drogách môže prvé podanie buprenorfínu spôsobiť abstinenčné príznaky podobné príznakom spojeným s naloxónom (pozri časti 4.2 a 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Respiračná depresia v dôsledku depresie centrálného nervového systému je hlavným symptómom vyžadujúcim zákrok v prípade predávkovania, pretože môže viesť k zástave dýchania a smrti. Medzi prejavy predávkovania môže patriť tiež ospalosť, tupozrakosť, mióza, hypotenzia, nevoľnosť, vracanie a/alebo poruchy reči.

Liečba

Mali by sa zaviesť všeobecné podporné opatrenia, vrátane starostlivého monitorovania respiračnej funkcie a funkcie srdca u pacienta. Mala by sa zaviesť symptomatická liečba depresie dýchacích ciest a opatrenia štandardnej intenzívnej starostlivosti. Musia sa zabezpečiť voľné dýchacie cesty pacienta a

asistované alebo kontrolované dýchanie. Pacient by mal byť presunutý do prostredia, v ktorom je k dispozícii kompletne vybavenie pre resuscitáciu.

Ak pacient vracia, je potrebné zabezpečiť, aby nedošlo k vdýchnutiu zvratkov.

Použitie antagonistu opioidov (napr. naloxónu) sa odporúča aj napriek miernemu vplyvu, ktorý môže mať na zvrátenie respiračných symptómov buprenorfinu v porovnaní s jeho účinkami na úplných agonistických opioidov.

Pri použití naloxónu by sa malo pri stanovení dĺžky liečby a nutného lekárskeho dohľadu pri liečbe predávkovania vziať do úvahy dlhé trvanie účinkov buprenorfinu. Naloxón môže byť odstránený rýchlejšie ako buprenorfin, čo umožňuje návrat predtým kontrolovaných symptómov predávkovania buprenorfinom, takže môže byť nevyhnutné podanie kontinuálnej infúzie. Ak nie je možné použiť infúziu, môže byť potrebné opakované podávanie naloxónu. Počiatočné dávky naloxónu sa môžu pohybovať v rozmedzí až do 2 mg a opakovať každé 2 – 3 minúty, až kým sa nedosiahne uspokojivá reakcia. Začiatková dávka by nemala prekročiť 10 mg. Rýchlosť prebiehajúcej intravenózne infúzie sa má titrovať podľa pacientovej reakcie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá na centrálnu nervovú sústavu, liečivá na terapiu závislosti, ATC kód: N07BC51.

Mechanizmus účinku

Buprenorfin je opioidný čiastočný agonista/antagonista, ktorý sa viaže na μ a κ (kappa) opioidné receptory v mozgu. Jeho aktivita v opioidnej odvykacej liečbe je daná pomalým reverzibilným uvoľňovaním jeho väzby na μ -opioidné receptory, ktoré počas dlhšej doby môžu minimalizovať potrebu drog u závislých pacientov.

Efekt stropu opioidných agonistov bol pozorovaný v priebehu klinických farmakologických štúdií u osôb závislých na opioidoch.

Naloxón je antagonistom μ -opioidných receptorov. Pri perorálnom alebo sublingválnom podaní v obvyklých dávkach u pacientov s abstinenčnými príznakmi po opioidoch, mal naloxón malý alebo žiaden farmakologický účinok kvôli tomu, že takmer úplne metabolizuje pri prvom prechode pečeňou. Ak sa však podáva intravenózne osobám závislým na opioidoch, prítomnosť naloxónu v lieku Bupensanduo vyvoláva výrazný antagonistický účinok voči opioidom, abstinenčné príznaky na opioidy, a tým zabraňuje zneužitiu intravenóznym podaním.

Klinická účinnosť

Údaje o účinnosti a bezpečnosti pre buprenorfin/naloxón sú primárne odvodené z ročnej klinickej štúdie, ktorá zahŕňala 4-týždňové randomizované dvojito zaslepené porovnanie buprenorfinu/naloxónu, buprenorfinu a placebo, s následnou 48-týždňovou štúdiou bezpečnosti buprenorfinu/naloxónu. V tejto štúdii bol 326 jedincom závislým na heroíne náhodne pridelený buď buprenorfin/naloxón v dávke 16 mg denne, 16 mg buprenorfinu denne alebo placebo. U jedincov randomizovaných na aktívnu liečbu dávkovanie začalo s 8 mg buprenorfinu v 1. deň, v 2. deň nasledovalo 16 mg (dve 8 mg dávky) buprenorfinu. V 3. deň sa jedincom randomizovaných na dávku buprenorfinu/naloxónu začala podávať kombinované tablety. Jedinci navštevovali kliniku denne (v pondelok až piatok) kvôli hodnoteniu dávkovania a účinnosti. Na víkendy sa poskytovali dávky na domáce použitie. Primárna porovnávacía štúdia mala zhodnotiť účinnosť buprenorfinu a buprenorfinu/naloxónu individuálne oproti placebo. Percento vzoriek moču odobratých trikrát týždenne, ktoré boli negatívne na opioidy neužívané v štúdii, bolo štatisticky vyššie u buprenorfinu/naloxónu v porovnaní s placebo ($p < 0,0001$) a u buprenorfinu v porovnaní s placebo ($p < 0,0001$).

V dvojito zaslepenej, dvojito maskovanej (double-dummy) štúdii paralelných skupín, ktorá porovnáva alkoholový roztok buprenorfinu s plne agonistickou aktívnou kontrolou, bolo 162 jedincov randomizovaných do skupiny pre podávanie alkoholového sublingválneho roztoku buprenorfinu v

dávke 8 mg/deň (dávka, ktorá je zhruba porovnateľná s dávkou 12 mg/deň buprenorfinu/naloxónu), alebo dve relatívne nízke dávky aktívnej kontroly, z ktorých jedna bola dostatočne nízka, aby slúžila ako alternatíva k placebo, počas 3 až 10 dennej fázy indukcie, 16-týždňovej udržiavacej fázy a 7-týždňovej detoxikačnej fázy. Buprenorfin bol titrovaný na udržiavaciu dávku do 3. dňa; dávky aktívnej kontroly boli titrované postupnejšie. Na základe udržania v liečbe a percenta vzoriek moču odobratých trikrát týždenne, ktoré boli negatívne na opioidy neužívané v štúdiu, bol buprenorfin účinnejší ako nízka dávka kontroly pri udržaní jedincov závislých na heroíne v liečbe a pri znížení ich užívania opioidov v priebehu liečby. Účinnosť buprenorfinu v dávke 8 mg denne bola podobná ako pri stredne aktívnej kontrolnej dávke, ale ekvivalencia nebola preukázaná.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Buprenorfin

Absorpcia

Buprenorfin, keď sa podáva perorálne, podlieha prvému metabolizmu s N-dealkyláciou a glukurokonjugáciou v tenkom čreve a pečeni. Použitie tohto lieku orálnou cestou je preto nevhodné.

Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu v priebehu 90 minút po sublingválnom podaní. Plazmatické hladiny buprenorfinu sa zvyšovali sublingválnou dávkou buprenorfinu/naloxónu. Aj C_{max} aj AUC buprenorfinu sa zvyšovali so zvýšením dávky (v rozsahu 4-16 mg), i keď zvýšenie bolo nižšie než úmerné dávke.

Tabuľka 2. Farmakokinetické parametre buprenorfinu.

Farmakokinetický parameter	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 hodina ng/ml	12,52 (35)	20,22 (43)	34,89 (33)

Distribúcia

Po absorpcii prechádza buprenorfin rýchlou distribučnou fázou (polčas distribúcie 2 až 5 hodín).

Buprenorfin je vysoko lipofilný, čo vedie k rýchlej penetrácii cez hematoencefalickú bariéru. Buprenorfin sa približne v 96 % viaže na proteín, primárne na alfa a beta globulín.

Biotransformácia

Buprenorfin je primárne metabolizovaný pečeňovým mikrozomálnym CYP3A4 pomocou N-dealkylácie. Pôvodná molekula a primárny dealkylovaný metabolit norbuprenorfin podliehajú následnej glukuronidácii. In vitro sa norbuprenorfin viaže na opioidné receptory, nie je však známe, či norbuprenorfin prispieva k celkovému efektu buprenorfinu/naloxónu.

Eliminácia

Vylučovanie buprenorfinu má bi- alebo triexponenciálny charakter, s priemerným plazmatickým polčasom 32 hodín.

Buprenorfin sa vylučuje hlavne stolicou (~70%), žľčovým vylučovaním metabolitov konjugovaných s kyselinou glukurónovou, zvyšok (~30%) sa vylučuje močom.

Linearita/nelinearita

C_{max} a AUC buprenorfinu sa lineárne zvyšovali so zvýšením dávky (v rozsahu 4 až 16 mg), i keď zvýšenie nebolo priamo úmerné dávke.

Naloxón

Absorpcia

Po sublingválnom podaní buprenorfinu/naloxónu sú plazmatické koncentrácie naloxónu nízke a rýchlo klesajú. Priemerné maximálne plazmatické koncentrácie naloxónu boli príliš nízke na posúdenie proporcionality dávky. Nezistilo sa, že by naloxón ovplyvňoval farmakokinetiku buprenorfinu.

Distribúcia

Naloxón sa približne zo 45 % viaže na proteíny, predovšetkým na albumín.

Biotransformácia

Naloxón sa metabolizuje v pečeni, primárne glukurokonjugáciou a vylučuje močom. Naloxón podlieha priamej glukuronidizácii na naloxón-3-glukuronid a rovnako aj N-dealkylácii a redukcii 6-oxo skupiny.

Eliminácia

Naloxón sa vylučuje močom s priemerným polčasom vylučovania z plazmy od 0,9 do 9 hodín.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

Žiadne farmakokinetické údaje u starších pacientov nie sú k dispozícii.

Porucha funkcie obličiek

Eliminácia obličkami hrá relatívne malú úlohu (asi 30 %) v celkovom klírense buprenorfinu/naloxónu. Žiadna úprava dávkovania na základe funkcie obličiek sa nevyžaduje, ale odporúča sa opatrnosť pri dávkovaní u pacientov so závažným poškodením obličiek (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie pečene

Vplyv poškodenia pečene na farmakokinetiku buprenorfinu a naloxónu bol vyhodnocovaný v štúdií po uvedení lieku na trh.

Tabuľka 3 zhrňa výsledky z klinickej štúdie, v ktorej bola stanovená expozícia po jednorazovej dávke sublingválnych tabliet Bupensanduo 2/0,5 mg (buprenorfin/naloxón) u zdravých jedincov a u jedincov s poškodením pečene.

Farmakokinetický parameter	Mierne poškodenie pečene (Childova-Pughova trieda A) (n=9)	Stredne závažné poškodenie pečene (Childova-Pughova trieda B) (n=8)	Závažné poškodenie pečene (Childova-Pughova trieda C) (n=8)
Buprenorfín			
C _{max}	1,2-násobný nárast	1,1-násobný nárast	1,7-násobný nárast
AUC _{last}	Podobná ako kontrolné hodnoty	1,6-násobný nárast	2,8-násobný nárast
Naloxón			
C _{max}	Podobný ako kontrolné hodnoty	2,7-násobný nárast	11,3-násobný nárast
AUC _{last}	0,2-násobný nárast	3,2-násobný nárast	14,0-násobný nárast

Celkovo zhrnuté, expozícia buprenorfinu v plazme sa zvýšila približne 3-násobne u pacientov so závažným poškodením pečene, zatiaľ čo expozícia naloxónu v plazme sa u pacientov so závažným poškodením pečene zvýšila 14-násobne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Kombinácia buprenorfinu a naloxónu bola hodnotená v štúdiách akútnej toxicity a toxicity po opakovanom podaní (až 90 dní u potkanov) na zvieratách. Žiadne synergické zvýšenie toxicity nebolo pozorované. Nežiaduce účinky vychádzali zo známej farmakologickej aktivity opioidných agonistov a/alebo antagonistov.

Kombinácia (4:1) buprenorfiniumchloridu a naloxóniumchloridu nebola mutagénna v teste bakteriálnej mutácie (Amesov test) a nebola klastogénna v cytogenetickom teste *in vitro* na ľudských lymfocytoch alebo v intravenóznom mikronukleárnom teste u potkanov.

Reprodukčné štúdie po perorálnom podaní buprenorfinu a naloxónu (v pomere 1:1) ukázali, že embryonálna letalita sa objavila u potkanov v prítomnosti maternálnej toxicity pri všetkých dávkach. Najnižšia skúmaná dávka predstavovala expozíciu v násobkoch 1x pre buprenorfin a 5x pre naloxón pri maximálnej terapeutickej dávke u človeka vypočítanej podľa mg/m^2 . Žiadna vývojová toxicita sa nepozorovala u králikov pri dávkach toxických pre matku. Okrem toho nebola pozorovaná žiadna teratogenita u potkanov ani králikov. Peripostnatálna štúdia nebola vykonaná s buprenorfin/naloxónom, ale perorálne podávanie buprenorfinu vo vysokých dávkach matke počas tehotenstva a dojčenia malo za následok ťažký pôrod (možno v dôsledku sedatívneho účinku buprenorfinu), vysokú novorodeneckú úmrtnosť a mierne oneskorenie vo vývoji niektorých neurologických funkcií (povrchová lateralizácia doprava a ľakavé reakcie) u novorodených potkanov.

Podávanie buprenorfinu potkanom v strave v dávkach 500 ppm alebo vyšších vyvolalo zníženie fertility preukázané znížením výskytu počatia u samíc. Dávka 100 ppm (odhadované vystavenie približne 2,4-násobku buprenorfinu pri dávke 24 mg buprenorfinu/naloxónu u ľudí na základe AUC, plazmatické hladiny naloxónu boli u potkanov pod limitom detekcie) nemá nepriaznivé účinky na fertilitu u samíc.

Štúdia karcinogenity buprenorfinu/naloxónu bola vykonaná u potkanov v dávke 7, 30 a 120 mg/kg/deň, s predpokladanou expozíciou ekvivalentnou 3- až 75-násobku ľudskej dennej sublingválnej dávky 16 mg vypočítanej na základe mg/m^2 . Štatisticky významné zvýšenie incidencie benígnych testikulárnych intersticiálnych (z Leydigových buniek) adenómov sa pozorovalo vo všetkých dávkovacích skupinách.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Laktóza, monohydrát
Manitol
Kukuričný škrob
Povidón (K = 29,7)
Kyselina citrónová, monohydrát
Citronan sodný
Stearát horečnatý
Acesulfam draselný
Citrónová príchuť (obsahuje: aromatické prípravky, maltodextrín, akáciu)
Limetková príchuť (obsahuje: aromatické prípravky, maltodextrín, akáciu)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

OPA/Al/PVC/Al blistre obsahujúce 7, 28, 49 alebo 56 sublingválnych tabliet.
Jednodávkové blistre 7x1, 28x1, 49x1 alebo 56x1 sublingválnych tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Bupensanduo 2 mg/0,5 mg sublingválne tablety: 19/0212/18-S
Bupensanduo 4 mg/1 mg sublingválne tablety: 19/0213/18-S
Bupensanduo 8 mg/2 mg sublingválne tablety: 19/0214/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. júl 2018
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2023