

## САЖЕТАК КАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКА

### 1. ИМЕ ЛЕКА

§ ▲

Vulnexo® 2 mg/0,5 mg сублингвалне таблете

Vulnexo® 8 mg/2 mg сублингвалне таблете

ИНН: buprenorfin/nalokson

### 2. КВАЛИТАТИВНИ И КВАНТИТАТИВНИ САСТАВ

*Vulnexo 2 mg/0,5 mg сублингвалне таблете:*

Једна сублингвална таблета садржи 2 mg бупренорфина (у облику бупренорфин-хидрохлорида) и 0,5 mg налоксона (у облику налоксон-хидрохлорид, дихидрата).

Помоћне супстанце са потврђеним дејством:

Једна сублингвална таблета садржи 27,34 mg лактозе (у облику лактозе, монохидрат).

*Vulnexo 8 mg/2 mg сублингвалне таблете:*

Једна сублингвална таблета садржи 8 mg бупренорфина (у облику бупренорфин-хидрохлорида) и 2 mg налоксона (у облику налоксон-хидрохлорид, дихидрата).

Помоћне супстанце са потврђеним дејством:

Једна сублингвална таблета садржи 109,37 mg лактозе (у облику лактозе, монохидрат).

За листу свих помоћних супстанци, видети одељак 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕУТСКИ ОБЛИК

Сублингвална таблета.

*Vulnexo 2 mg/0,5 mg сублингвалне таблете:*

Округле, биконвексне, необложене таблете, беле до скоро беле боје, са утиснутом ознаком „N2” са једне стране и лого стрелице („↑”) са друге стране.

*Vulnexo 8 mg/2 mg сублингвалне таблете:*

Округле, биконвексне, необложене таблете, беле до скоро беле боје, са утиснутом ознаком „N8” са једне стране и лого стрелице („↑”) са друге стране.

### 4. КЛИНИЧКИ ПОДАЦИ

#### 4.1. Терапијске индикације

Терапија замене код зависности од опиоида у склопу медицинског, социјалног и психолошког лечења. Сврха налоксона, као супстанце лека је да спречи интравенску злоупотребу овог лека. Терапија је намењена за примену код одраслих и адолесцената старијих од 15 година који су се сложили да се лече од зависности.

#### 4.2. Дозирање и начин примене

Лечење се мора одвијати под надзором лекара са искуством у лечењу зависности од опиоида.

*Мере опреза које треба предузети пре увођења*

Пре започињања лечења, мора се утврдити који је тип опиоидне зависности (тј. дуго- или кратко-делујућим опиоидима), време последње употребе опиоида и степен опиоидне зависности.

Да би се избегла нагла појава симптома обуставе, бупренорфин/налуксон или сам бупренорфин требало би увести само када се јаве објективни и јасни симптоми обуставе (приказано је на пример, резултатом који указује на благо до умерено повлачење на валидираној клиничкој скали обуставе опиоида (енгл. *Clinical Opioid Withdrawal Scale*, COWS).

- Пацијенти зависни од хероина или кратко-делујућих опиоида, прву дозу комбинације бупренорфин/налуксон треба да узму када се појаве симптоми обуставе, али не раније од 6 сати након што је пацијент последњи пут користио опиоиде.

- За пацијенте који су на терапији метадоном, дозу метадона треба смањити на максимално 30 mg/дан пре почетка терапије комбинацијом бупренорфин/налуксон. Дуго полувреме елиминације метадона треба узети у обзир приликом започињања терапије комбинацијом бупренорфин/налуксон. Прву дозу комбинације бупренорфин/налуксон треба узимати тек када се појаве знаци обуставе, али не раније од 24 сата након што је пацијент последњи пут користио метадон. Бупренорфин може да испровоцира симптоме обуставе код пацијената који су зависни од метадона.

### Дозирање

#### *Почетак (увођење) терапије*

Препоручена почетна доза код одраслих и адолесцената старијих од 15 година је једна до две таблете лека Vulnexo 2 mg/0,5 mg. Додатне једна или две таблете лека Vulnexo 2 mg/0,5 mg могу се применити првог дана зависно од индивидуалних потреба пацијента.

Током увођења терапије, препоручује се свакодневно контролисање дозирања лека како би се осигурало правилно сублингвално постављање дозе и посматрање одговора пацијента на терапију, као показатељ ефикасности дозне титрације према клиничком дејству.

#### *Прилагођавање дозе и терапија одржавања*

Након увођења терапије првог дана, пацијента треба стабилизovati до дозе одржавања током наредних неколико дана прогресивним прилагођавањем дозе према клиничком дејству индивидуалног пацијента. Доза се титрира у корацима од 2-8 mg бупренорфина у складу са поновном проценом клиничког и психолошког стања пацијента и не би требало да прелази максималну дневну дозу бупренорфина од 24 mg.

#### *Дозирање ређе од једном дневно*

Након постизања задовољавајуће стабилизације, учесталост дозирања може бити смањена до дозирања сваког другог дана у двоструко појединачно титрираној дневној дози. На пример, пацијенту који је стабилизован дневном дозом бупренорфина од 8 mg, може се дати 16 mg бупренорфина сваки други дан, без примене лека у међувремену. Код неких пацијената, након постизања задовољавајуће стабилизације, учесталост дозирања може се смањити на 3 пута недељно (на пример понедељком, средом и петком). Доза која се даје понедељком и средом треба да буде двоструко виша од појединачно титриране дневне дозе, а доза петком треба да буде три пута виша од појединачно титриране дневне дозе, без узимања дозе у међувремену. Међутим, укупна дневна доза не сме да буде већа од 24 mg бупренорфина. Пацијентима којима је потребна титрирана дневна доза > 8 mg бупренорфина/дан, овакав режим дозирања можда неће бити одговарајући.

#### *Обустава лека од стране лекара*

Након што је постигнута задовољавајућа стабилизација, уз сагласност пацијента, доза се може постепено смањивати до ниже дозе одржавања; у неким повољним случајевима лечење може бити и прекинуто.

Доступност доза од 2 mg/0,5 mg и 8 mg/2 mg омогућава постепено смањивање дозе. За пацијенте којима је потребна нижа доза бупренорфина, може се користити бупренорфин од 0,4 mg.

Пацијенте треба пратити након обуставе лека од стране лекара због могућности појаве рецидива.

## Посебне популације

### *Старије особе*

Безбедност и ефикасност комбинације бупренорфин/налуксон код пацијената старијих од 65 година нису утврђене.

Није могуће дати препоруку о дозирању.

### *Оштећење функције јетре*

Пре почетка терапије препоручују се основне анализе функције јетре и документација статуса вирусног хепатитиса. Код пацијената који су позитивни на вирусни хепатитис, истовремено користе и друге лекове (видети одељак 4.5) и/или код којих је већ присутна дисфункција јетре, постоји ризик убрзаног оштећења функције јетре. Препоручује се редовно праћење функције јетре (видети одељак 4.4).

Обе активне супстанце лека Vulnexo, бупренорфин и налуксон се интензивно метаболишу у јетри, а њихове концентracије у плазми су веће код пацијената са умереним и тешким оштећењем функције јетре. Пацијенти морају бити под надзором због знакова и симптома обуставе опиода, токсичности или предозирања узрокованих повећаним концентрацијама налуксона и/или бупренорфина.

Како фармакокинетика комбинације бупренорфин/налуксон може бити измењена код пацијената са оштећењем функције јетре, препоручују се ниже почетне дозе и пажљива титрација дозе код пацијената са благим до умереним оштећењем функције јетре. Лек Vulnexo је контраиндикуван код пацијената са тешким оштећењем функције јетре (видети одељке 4.3 и 5.2).

### *Оштећење функције бубрега*

Промена дозе комбинације бупренорфин/налуксон није потребна код пацијената са оштећењем функције бубрега. Препоручује се опрез код дозирања пацијената са тешким оштећењем бубрега (клиренс креатинина <30 mL/мин) (видети одељак 4.4 и 5.2).

### *Педијатријска популација*

Безбедност и ефикасност комбинације бупренорфин/налуксон код деце млађе 15 година нису утврђене. Нема података о примени код ове популације.

## Начин примене

Лекари морају упозорити пацијенте да је сублингвални пут примене једини ефикасан и сигуран начин примене овог лека (видети одељак 4.4). Таблету треба ставити под језик док се потпуно не растопи. Пацијенти не треба да гутају или да конзумирају храну или пиће док се таблета потпуно не растопи.

Ако се доза састоји од више таблета лека Vulnexo различитих јачина, таблете се могу узимати све истовремено или у два подељена дела; други треба узети одмах након што се први део растопи.

## **4.3. Контраиндикације**

Преосетљивост на активне супстанце или на било коју од помоћних супстанци наведених у одељку 6.1.

Тешка респираторна инсуфицијенција.

Тешко оштећење функције јетре.

Акутни алкохолизам или *delirium tremens*.

Истовремена примена опиоидних антагониста (налтрексон, налмефен) за лечење алкохолне или опиоидне зависности.

## **4.4. Посебна упозорења и мере опреза при употреби лека**

### Погрешна употреба, злоупотреба и употреба лека у сврхе за које није намењен

Бупренорфин се може погрешно употребити или злоупотребити на сличан начин као и други опиоиди, законити или забрањени. Неки ризици погрешне употребе и злоупотребе укључују

предозирање, ширење крвљу преносивих вирусних или локализованих и системских инфекција, респираторну депресију и оштећење функције јетре. Погрешна употреба бупренорфина од стране неког другог осим пацијента којем је бупренорфин намењен представља додатни ризик од појаве нових зависника од дрога који користе бупренорфин као примарно средство зависности и може се десити и ако пацијент лек користи за забрањену употребу или ако се лек не заштити од крађе.

Субоптимална терапија са комбинацијом бупренорфин/налуксон може довести до погрешне употребе лека од стране пацијента, доводећи до предозирања или прекида лечења. Пацијент који је субдозирао комбинацијом бупренорфин/налуксон може наставити да реагује на неконтролисане симптоме обуставе тако да се сам лечи опиоидима, алкохолем или другим седативима-хипнотичима као што су бензодиазепини.

Да би се смањио ризик погрешне употребе, злоупотребе и употребе лека у сврхе за које није намењен, лекари треба да предузму одговарајуће мере опреза приликом прописивања и издавања бупренорфина, као што је избегавање прописивања вишеструких количина лека на почетку лечења, као и клиничко праћење пацијента које одговара пацијентовим потребама.

Комбиновање бупренорфина са налоксоном у леку Vulnexo има за циљ да спречи погрешну употребу и злоупотребу бупренорфина. Очекује се да ће интравенска или интраназална злоупотреба лека Vulnexo бити мања од бупренорфина, с обзиром да налоксон у леку Vulnexo може изазвати симптоме обуставе код зависника од хероина, метадона или других опиоидних агониста.

#### Респираторна депресија

Пријављени су бројни случајеви смрти услед респираторне депресије, нарочито када је бупренорфин коришћен у комбинацији са бензодиазепинима (видети одељак 4.5) или када се бупренорфин није користио у складу са прописаним упутством. Смртни случајеви су такође пријављени заједно са истовременом применом бупренорфина и других депресора као што су алкохол или други опиоиди. Ако се бупренорфин примењује код неких особа које су зависне од не-опиоидне супстанце и нису развиле толеранцију на дејства опиоида, може доћи до по живот опасне респираторне депресије.

Лек Vulnexo треба пажљиво примењивати код пацијената са астмом или респираторном инсуфицијенцијом (нпр. хронична опструктивна болест плућа, плућно срце, смањен капацитет плућа, хипоксија, хиперкапнија, већ постојећа респираторна депресија или кифосколиоза (закривљеност кичме која потенцијално доводи до отежаног дисања)).

Бупренорфин/налуксон може код деце и особа које нису зависне, приликом случајног или намерног гутања изазвати тешку по живот опасну (фаталну), респираторну депресију. Пацијенти морају бити упозорени да безбедно чувају паковање лека, да не отварају паковање лека унапред, да га чувају ван домаћаја деце и других чланова домаћинства и не узимају овај лек пред децом. У случају случајног гутања или сумње на гутање, потребно је одмах потражити хитну медицинску помоћ.

#### ЦНС депресија

Лек Vulnexo може узроковати поспаност, нарочито ако се узме заједно са алкохолем или депресорима централног нервног система (као што су средства за умирење, седативи или хипнотици) (видети одељак 4.5).

#### Ризик од истовремене употребе седатива као што су бензодиазепини или слични лекови

Истовремена употреба лека Vulnexo са седатива као што су бензодиазепини или слични лекови може довести до седације, респираторне депресије, коме и смрти. Због постојања ових ризика, истовремено прописивање са овим седативним лековима резервисано је за пацијенте код којих друга терапија није могућа. Уколико је донета одлука да се пропише лек Vulnexo истовремено са седативним лековима, треба прописати најмању ефикасну дозу и дужина трајања терапије треба да буде што је могуће краћа.

Пацијента треба пажљиво пратити због знакова и симптома респираторне депресије и седације. У овом случају, строго је препоручено да се пацијент и његов старатељ информишу и да буду свесни о постојању ових симптома (видети одељак 4.5).

### Зависност

Бупренорфин је парцијални агонист  $\mu$  ( $m\mu$ )-опиоидних рецептора, а хронична примена доводи до зависности опиоидног типа. Студије на животињама, као и клиничко искуство, показале су да бупренорфин може изазвати зависност, али на нижем степену него потпуни агонисти, нпр. морфин.

Не препоручује се нагли прекид терапије јер може довести до синдрома обуставе примене лека који може имати одложени почетак.

### Хепатитис и хепатични догађаји

Случајеви акутног оштећења функције јетре пријављени су код зависника од опиоида како у клиничким студијама, тако и у пријављеним нежељеним реакцијама након стављања лека у промет. Спектар поремећаја се кретао у распону од пролазних асимптоматских повишених вредности ензима јетре до пријава појединачних случајева хепатичне инсуфицијенције, хепатичне некрозе, хепатореналног синдрома, хепатичне енцефалопатије и смрти. У многим случајевима присуство постојећег митохондријалног оштећења (генетска болест, поремећаји ензима јетре, инфекције вирусом хепатитиса Б или хепатитиса Ц, злоупотреба алкохола, анорексија, истовремена употреба других потенцијално хепатотоксичних лекова) и актуелна интравенска употреба дрога могу бити узрок или могу допринети оштећењу јетре. Ови основни фактори морају се узети у обзир пре прописивања комбинације бупренорфин/налуксон и током самог лечења.

Када се сумња на хепатични догађај, потребна су даља биолошка и етиолошка испитивања. У зависности од налаза, може се прекинути давање лека, али уз опрез, тако да се спречи настанак симптома обуставе и повратак на употребу нелегалних дрога. Ако се лечење настави, треба пажљиво пратити функцију јетре.

### Изазивање синдрома обуставе од опиоида

При започињању терапије комбинацијом бупренорфин/налуксон, лекар мора бити свестан делимичног агонистичког профила бупренорфина и да може изазвати симптоме обуставе од лека код пацијената зависних од опиоида, посебно ако се примењује у периоду краћем од 6 сати од последње употребе хероина или неког другог кратко-делујућег опиоида, или ако се примењује у периоду краћем од 24 сата након последње дозе метадона. Пацијенте треба јасно пратити током периода преласка са бупренорфина или метадона у бупренорфин/налуксон, јер су пријављени симптоми обуставе. Да би се избегли симптоми нагле обуставе, започињање терапије комбинацијом бупренорфин/налуксон треба предузети када су видљиви објективни знаци обуставе (видети одељак 4.2).

Симптоми обуставе могу такође бити повезани са субоптималним дозирањем.

### Оштећење функције јетре

Оштећење функције јетре у фармакокинетици бупренорфина и налоксона процењено је у постмаркетиншком истраживању. С обзиром на то да се бупренорфин и налоксон интензивно метаболишу, њихове измерене концентрације у плазми биле су веће код пацијената са умереним и тешким оштећењем функције јетре након примене појединачних доза. Пацијенте треба пратити због знакова и симптома обуставе опиоида, токсичности или предозирања узрокованих повећаним концентрацијама налоксона и/или бупренорфина. Лек Vulnexo, сублингвалне таблете треба користити опрезно код пацијената са умереним оштећењем функције јетре (видети одељке 4.3 и 5.2). Код пацијената са тешком инсуфицијенцијом јетре употреба комбинације бупренорфин/налуксон је контраиндикована.

### Оштећење функције бубрега

Елиминација путем бубрега може се продужити јер се 30% примењене дозе елиминише путем бубрега. Метаболити бупренорфина се акумулирају код пацијената са инсуфицијенцијом бубрега. Препоручује се опрез при дозирању код пацијената са тешким оштећењем функције бубрега (клиренс креатинина  $<30$  mL/мин) (видети одељак 4.2 и 5.2).

#### Употреба код адолесцената (узраста од 15 до 18 година)

Због недостатка података код адолесцената (узраста од 15 до 18 година), пацијенте у овој узрасној групи треба пажљиво пратити током лечења.

#### СYP 3A инхибитори

Лекови који инхибирају ензим СYP 3A4 могу довести до повећане концентрације бупренорфина због чега може бити потребно смањење дозе комбинације бупренорфин/налуксон. Пацијентима који су већ били на терапији СYP 3A4 инхибиторима требало би пажљиво титрирати дозу комбинације бупренорфин/налуксон, јер смањена доза може бити довољна код ових пацијената (видети одељак 4.5).

#### Општа упозорења везана за примену опиоида

Опиоиди могу узроковати ортостатску хипотензију код амбулантних пацијената.

Опиоиди могу повећати притисак цереброспиналне течности, што може узроковати епилептичне нападе, тако да опиоиде треба користити опрезно код пацијената са повредом главе, интракранијалним лезијама, другим околностима у којима може бити повећан цереброспинални притисак или код пацијената са појавом епилептичних напада у анамнези.

Опиоиде треба користити опрезно код пацијената са хипотензијом, хипертрофијом простате или стенозом уретре.

Миоза изазвана опиоидима, промене у нивоу свести или промене у перцепцији бола као симптоми болести могу ометати процену пацијента или маскирати дијагнозу или клинички ток пратеће болести.

Опиоиде треба користити опрезно код пацијената са микседемом, хипотиреозом или инсуфицијенцијом коре надбубрега (нпр. Адисонова болест).

Показано је да опиоиди повећавају интрахоледохални притисак и треба их опрезно користити код пацијената са дисфункцијом билијарног тракта.

Опиоиде треба примењивати са опрезом код старијих или изнемоглих пацијената.

На основу искуства са морфином, истовремена употреба са инхибиторима моноаминооксидазе (МАОИ) може довести до претераног дејства опиоида (видети одељак 4.5).

Лек Vulnexo садржи лактозу. Пацијенти са ретким наследним обољењем интолеранције на галактозу, недостатком лактазе или глукозно-галактозном малапсорпцијом, не смеју користити овај лек.

### **4.5. Интеракције са другим лековима и друге врсте интеракција**

Лек Vulnexo не би требало узимати заједно са:

- алкохолним пићима или лековима који садрже алкохол, јер алкохол појачава седативни утицај бупренорфина (видети одељак 4.7).

Лек Vulnexo треба да се користи са опрезом када се примењује са:

- седативним лековима као што су бензодиазепини или слични лекови: Истовремена употреба опиоида са седативима као што су бензодиазепини или слични лекови повећава ризик од седације, респираторне депресије, коме и смрти због адитивног депресорног утицаја на ЦНС. Дозу и трајање истовремене употребе треба ограничити (видети одељак 4.4). Ова комбинација лекова се мора избећи у случајевима када постоји ризик од погрешне употребе. Пацијенте треба упозорити да је изузетно опасно самостално применити непрописане бензодиазепине током терапије овим леком, а такође их треба упозорити да је истовремена употреба бензодиазепина са овим леком дозвољена искључиво само према упутству лекара (видети одељак 4.4),

- осталим депресорима централног нервног система, другим опиоидним дериватима (нпр. метадон, аналгетици и антигусици), одређеним антидепресивима, седативним антагонистима Н<sub>1</sub>-рецептора,

барбитуратима, анксиолитицима, осим бензодиазепина, неуролептицима, клонидином и сродним супстанцама: ове комбинације повећавају депресију централног нервног система. Смањен ниво пажње може бити опасан при управљању возилима и руковању машинама,

- надаље, одговарајућа аналгезија може бити тешко постигнута када се пуни опиоидни агонист примењује код пацијената који примају бупренорфин/налуксон. Постоји могућност предозирања пуним агонистом, нарочито када се покушава превладати утицај парцијалног агонисте бупренорфина или када се нивои бупренорфина у плазми смањују,

- налтрексон и налмефен су опиоидни антагонисти који могу блокирати фармаколошке утицаје бупренорфина. Истовремена примена током лечења комбинацијом бупренорфин/налуксон је контраиндикована због потенцијално опасне интеракције која може довести до изненадне појаве дуготрајних и интензивних симптома обуставе од опиоида (видети одељак 4.3),

- инхибитори СУР3А4: испитивање интеракција бупренорфина са кетоконазолом (снажан инхибитор СУР3А4) довело је до повећања вредности  $C_{max}$  и РИК-а (површина испод криве) бупренорфина (приближно за 50% и за 70%, респективно) и, у мањој мери, норбупренорфина. Пацијенте који примају лек Vulnexo треба пажљиво пратити, а можда ће код њих бити потребно смањење дозе уколико се лек даје у комбинацији са јаким инхибиторима СУР3А4 (нпр. са инхибиторима протеазе као што су ритонавир, нелфинавир или индинавир или азолним антимицитицима као што су кетоконазол или итраконазол, макролидним антибиотицима).

- СУР3А4 индуктори: истовремена употреба индуктора СУР3А4 са бупренорфином може смањити концентрације бупренорфина у плазми, што потенцијално доводи до субоптималног лечења опиоидне зависности бупренорфином. Препоручује се да се пацијенти који примају комбинацију бупренорфин/налуксон пажљиво прате уколико су истовремено примењени и индуктори ензима (нпр. фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин, рифампицин). У складу са тим, може бити потребно прилагодити дозу бупренорфина или индуктора СУР3А4.

- на основу искуства са морфином, истовремена употреба инхибитора моноаминооксидазе (МАОИ) може изазвати појачање дејства опиоида.

#### **4.6. Плодност, трудноћа и дојење**

##### Трудноћа

Нема података о примени лека Vulnexo код трудница. Студије на животињама показале су репродуктивну токсичност (видети одељак 5.3). Потенцијални ризик за људе није познат.

На крају трудноће бупренорфин може изазвати респираторну депресију код новорођенчета и након кратког периода примене. Дуготрајна примена бупренорфина током последњег триместра трудноће може довести до синдрома обуставе код новорођенчади (нпр. хипертонија, неонатални тремор, неонатална агитација, миоклонус или конвулзије). Синдром се обично појављује неколико сати до неколико дана након рођења.

Због дугог полувремена елиминације бупренорфина, на крају трудноће требало би размотрити могућност праћења неонаталног развоја током неколико дана, како би се спречио ризик појаве респираторне депресије или синдрома обуставе код новорођенчади.

Осим тога, лекар треба да процени употребу комбинације бупренорфин/налуксон током трудноће. Лек Vulnexo треба користити током трудноће само ако потенцијална корист превазилази потенцијални ризик за фетус.

##### Дојење

Није познато да ли се налуксон излучује у млеко мајке. Бупренорфин и његови метаболити се излучују у мајчино млеко. Код пацова је утврђено да бупренорфин инхибира лактацију. Према томе, дојење треба прекинути током терапије леком Vulnexo.

##### Плодност

Студије на животињама показале су смањење фертилитета код великих доза (системска изложеност >2,4 пута од изложености људи при максимално препорученој дози бупренорфина од 24 mg, на основу вредности РИК) (видети одељак 5.3.).

#### 4.7. Утицај лека на способност управљања возилима и руковања машинама

Лек Vulnexo мало до умерено утиче на способност управљања возилима и руковања машинама када се примењује код опиоидно зависних пацијената. Овај лек може изазвати поспаност, вртоглавицу или поремећену способност размишљања, нарочито на почетку лечења и приликом прилагођавања дозе. Ако се узима заједно са алкохолом или депресорима централног нервног система, утицај ће вероватно бити израженији (видети одељке 4.4 и 4.5).

Пацијенте треба упозорити да комбинација бупренорфин/налуксон може утицати на њихову способност управљања возилима и рада на опасним машинама.

#### 4.8. Нежељена дејства

##### Сажетак сигурносног профила

Најчешће пријављене нежељене реакције у вези са лечењем, пријављене током кључних клиничких испитивања биле су констипација и симптоми који су најчешће повезани са обуставом примене лека (тј. несаница, главобоља, мучнина, хиперхидроза и бол). озбиљним су сматране неке пријаве епилептичних напада, повраћања, дијареје и повишених вредности резултата тестова функције јетре.

##### Табеларни приказ нежељених реакција

Следеће нежељене реакције, наведене у Табели 1, пријављене током кључних клиничких испитивања у којима је 342 од 472 пацијената (72,5%) пријавило нежељене реакције и нежељене реакције пријављене током постмаркетиншког праћења.

Учесталост могућих нежељених дејстава наведених у наставку је дефинисана коришћењем следеће конвенције:

Веома често ( $\geq 1/10$ ); често ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); повремено ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); непознато (не може се проценити на основу доступних података).

**Табела 1. Нежељене реакције на основу података током клиничких студија и постмаркетиншког искуства за комбинацију бупренорфин/налуксон**

Класа система органа	Веома често	Често	Повремено	Непознато
<i>Инфекције и инфестације</i>		Инфлуенца Инфекција Фарингитис Ринитис	Инфекција мокраћних путева Вагинална инфекција	
<i>Поремећаји крви и лимфног система</i>			Анемија Леукоцитоза Леукопенија Лимфаденопатија Тромбоцитопенија	
<i>Поремећаји имунског система</i>			Преосетљивост	Анафилактички шок
<i>Поремећаји метаболизма и исхране</i>			Смањен апетит Хипергликемија Хиперлипидемија Хипогликемија	
<i>Психијатријски поремећаји</i>	Несаница	Анксиозност Депресија Смањен либидо	Неуобичајени снови Агитација	Халуцинације



		Нервоза Неуобичајено размишљање	Апатија Деперсонализација Зависност од лека Еуфорично расположење Хостилност (непријатељско понашање)	
<i>Поремећаји нервног система</i>	Главобоља	Мигрена Вртоглавица Хипертонија Парестезије Сомноленца	Амнезија Хиперкинезија Конвулзије Поремећај говора Трemor	Хепатична енцефалопатија Синкопа
<i>Поремећаји ока</i>		Амблиопија Поремећај сузења	Коњунктивитис Миоза	
<i>Поремећаји уха и лабиринта</i>				Вертиго
<i>Кардиолошки поремећаји</i>			Ангина пекторис Брадикардија Инфаркт миокарда Палпитације Тахикардија	
<i>Васкуларни поремећаји</i>		Хипертензија Вазодилатација	Хипотензија	Ортостатска хипотензија
<i>Респираторни, торакални и медијастинални поремећаји</i>		Кашаљ	Астма Диспнеја Зевање	Бронхоспазам Респираторна депресија
<i>Гастроинтестина лни поремећаји</i>	Констипација Мучнина	Абдоминални бол Дијареја Диспепсија Флатуленција Повраћање	Улцерације у устима Промена боје језика	
<i>Хепатобилијарни поремећаји</i>				Хепатитис Акутни хепатитис Жутица Хепатична некроза Хепаторенални синдром
<i>Поремећаји коже и поткожног ткива</i>	Хиперхидроза	Пруритус Осип Уртикарија	Акне Алопеција Ексфолијативни дерматитис Сува кожа Израслина на кожи	Ангиоедем
<i>Поремећаји мишићно- коштаноног система и везивног ткива</i>		Бол у леђима Артралгија Спазми мишића Миалгија	Артритис	
<i>Поремећаји</i>		Абнормалности	Албуминурија	

<i>бубрега и уринарног система</i>		урина	Дизурија Хематурија Нефролитијаза Ретенција урина	
<i>Поремећаји репродуктивног система и дојки</i>		Еректилна дисфункција	Аменореја Поремећај ејакулације Менорагија Метрорагија	
<i>Општи поремећаји и реакције на месту примене</i>	Синдром обуставе	Астенија Бол у грудима Дрхтавица Пирексија Малаксалост Бол Периферни едем	Хипотермија	Неонатални синдром обуставе (видети одељак 4.6)
<i>Испитивања</i>		Промењени налази тестова функције јетре Смањена телесна маса	Повишене вредности креатинина у крви	Повишене вредности трансминаза
<i>Повреде, тровања и процедуралне компликације</i>		Повреда	Топлотни удар	

#### Опис одабраних нежељених реакција

У случајевима интравенозне погрешне употребе лека, неке нежељене реакције су повезане са чином погрешне употребе, а не са леком и укључивале су локалне реакције, понекад септичке (апсцес, целулитис) и потенцијално озбиљан акутни хепатитис и друге акутне инфекције као што су пнеумонија, ендокардитис (видети одељак 4.4).

Код пацијената који имају изразиту зависност од лека, иницијална примена бупренорфина може довести до синдрома обуставе лека сличног оном узрокованом применом налоксона (видети одељке 4.2 и 4.4).

#### Пријављивање нежељених реакција

Пријављивање сумњи на нежељене реакције после добијања дозволе за лек је важно. Тиме се омогућава континуирано праћење односа користи и ризика лека. Здравствени радници треба да пријаве сваку сумњу на нежељене реакције на овај лек Агенцији за лекове и медицинска средства Србије (АЛИМС):

Агенција за лекове и медицинска средства Србије  
Национални центар за фармаковигиланцу  
Војводе Степе 458, 11221 Београд  
Република Србија  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Предозирање**

##### Симптоми

Респираторна депресија као резултат депресије централног нервног система је примарни симптом који захтева интервенцију у случају предозирања јер може довести до респираторног ареста и смрти.

Знаци предозирања могу такође укључивати сомноленцу, амблиопију, миозу, хипотензију, мучнину, повраћање и/или поремећаје говора.

### Терапија

Потребно је применити опште супортивне мере, укључујући строго праћење респираторног и срчаног статуса пацијента. Требало би спровести симптоматско лечење респираторне депресије и стандардне мере интензивне неге. Потребно је осигурати проходност дисајних путева као и помоћну и контролисану вентилацију. Пацијента треба пренети на одељење у оквиру кога је доступна комплетна опрема за реанимацију.

Ако пацијент повраћа, мора се водити рачуна да се спречи аспирација повраћеног садржаја.

Препоручује се употреба опиоидног антагонисте (тј. налоксона) упркос умереном дејству који тај антагонист може имати у отклањању респираторних симптома изазваних предозирањем бупренорфином у поређењу са његовим дејством на потпуног опиоидног агонисту.

Ако се користи налоксон, потребно је узети у обзир дуго трајање деловања бупренорфина приликом одређивања дужине терапије и медицинског надзора потребног за отклањање утицаја предозирања. Налоксон се може елиминисати брже од бупренорфина, што омогућава повратак претходно контролисаних симптома предозирања бупренорфином, тако да може бити потребна континуирана инфузија. Ако инфузија није могућа, можда ће бити потребно поновљено дозирање налоксона. Почетне дозе налоксона могу се кретати до 2 mg и поновљати свака 2-3 минута док се не постигне задовољавајући одговор, с тим што почетна доза не би требало да буде већа од 10 mg. Даљу интравенску брзину инфузије требало би титрирати према одговору пацијента.

## **5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАЦИ**

### **5.1. Фармакодинамски подаци**

**Фармакотерапијска група:** Остали лекови који делују на нервни систем, лекови који се употребљавају у опиоидној зависности

**АТЦ шифра:** N07BC51

### Механизам дејства

Бупренорфин је опиоидни парцијални агонист/антагонист који се везује за  $\mu$  ( $\mu_1$ ) и  $\kappa$  ( $\kappa_1$ ) опиоидне рецепторе у мозгу. Његова активност у терапији опиоидног одржавања приписује се његовом спором реверзибилном везивању за  $\mu$ -опиоидне рецепторе што током дужег периода може смањити потребу зависних пацијената за опиоидима.

Током студија клиничке фармакологије, примећени су опиоидни агонистички „ефекти плафона” (engl. *ceiling effects*) код особа које су зависне од опиоида.

Налокон је антагонист  $\mu$ -опиоидних рецептора. Када се примењују орално или сублингвално у уобичајеним дозама код пацијената у фази обуставе (повлачења) опиоида, налоксон показује мали или никакав фармаколошки ефекат због тога што се скоро потпуно метаболише путем првог пролаза кроз јетру. Међутим, када се примењује интравенски код особа које су зависне од опиоида, присуство налоксона у леку Vulnexo даје значајне ефекте опиоидног антагонисте и обуставе од опиоида, чиме се спречава интравенска злоупотреба.

### Клиничка ефикасност

Подаци о ефикасности и безбедности комбинације бупренорфин/налоксон првенствено су добијени из једногодишњег клиничког испитивања, које укључује 4-недељно рандомизовано двоструко слепо поређење комбинације бупренорфин/налоксон, бупренорфина и плацеба праћено 48-недељном студијом о безбедности комбинације бупренорфин/налоксон. У овом испитивању, 326 особа,

зависника од хероина, биле су насумично рандомизоване на 16 mg комбинације бупренорфин/налоксон на дан, 16 mg бупренорфина на дан или плацебо. Код испитаника који су рандомизовани у једну од две групе које су примале активну терапију, дозирање је започето са 8 mg бупренорфина првог дана, а другог дана испитаници су добили 16 mg (две таблете од 8 mg) бупренорфина. Трећег дана, они који су рандомизовани у групи да примају комбинацију бупренорфин/налоксон су пребачени на комбиновану таблету. Испитаници су се свакодневно јављали на клинику (од понедељка до петка) ради процене дозирања и ефикасности лечења. Потребне дозе за викенд, издаване су им за узимање код куће. Прво примарно истраживање у испитивању је било да се процени ефикасност бупренорфина и комбинације бупренорфин/налоксон појединачно у односу на плацебо. Процент узорака урина, прикупљаних три пута недељно, који су били негативни на опиоиде који нису били у испитивању, био је статистички већи за комбинацију бупренорфин/налоксон у односу на плацебо ( $p < 0,0001$ ), и за бупренорфин у односу на плацебо ( $p < 0,0001$ ).

У двоструко слепом, и двоструко плацебо контролисаном испитивању у паралелним групама, која пореди етанолни раствор бупренорфина са активном контролом пуног агонисте, 162 испитаника је рандомизовано да прими сублингално 8 mg/дан етанолног раствора бупренорфина (доза која је приближно упоредива са дозом од 12 mg/дан комбинације бупренорфин/налоксон), или две релативно ниске дозе активне контроле, од којих је једна била довољно ниска да служи као алтернатива плацебу током 3 до 10 дана фазе индукције, 16 недеља фазе одржавања и 7 недеља фазе детоксикације. До трећег дана бупренорфин је титриран до дозе одржавања; дозе активних контрола титрирале су се постепеније. На основу броја испитаника који су остали на лечењу и процента узорака урина прикупљаних три пута недељно који су били негативни на опиоиде који нису били у испитивању, бупренорфин је био ефикаснији од нискодозне контроле у задржавању хероинских зависника на лечењу и на смањењу њихове употребе опиода за време лечења. Ефикасност бупренорфина у дози од 8 mg/дан, била је слична оној умерене активне контролне дозе, али еквиваленција није доказана.

## 5.2. Фармакокинетички подаци

### Бупренорфин

#### *Ресорпција*

Када се узима орално, бупренорфин пролази кроз метаболизам првог пролаза кроз јетру са N-деалкилацијом и глукурокоњугацијом у танком цреву и јетри. Употреба овог лека оралним путем је зато неодговарајућа.

Максимална концентрација у плазми се постиже 90 минута након сублингалне примене. Концентрације бупренорфина у плазми су се повећале сублингалном применом комбинације бупренорфин/налоксон. И вредности  $C_{max}$  и РИК бупренорфина су се повећале са повећањем дозе (у распону од 4-16 mg), иако повећање није било пропорционално дози, него мање.

Фармакокинетички параметар	бупренорфин/налоксон 4 mg	бупренорфин/налоксон 8 mg	бупренорфин/налоксон 16 mg
$C_{max}$ nanograma/mL	1,84 (39)	3,0 (51)	5,95 (38)
РИК <sub>0-48(h)</sub> nanograma/mL	12,52 (35)	20,22 (43)	34,89 (33)

#### *Дистрибуција*

Након ресорпције бупренорфина следи фаза брзе дистрибуције (полувреме дистрибуције од 2 до 5 сати).

#### *Биотрансформација и елиминација*

Бупренорфин се метаболише путем 14-N-деалкилације и глукурокоњугацијом примарног молекула и деалкилизираних метаболита. Клинички подаци потврђују да је CYP3A4 одговоран за N-деалкилацију бупренорфина. N-деалкилбупренорфин је  $\mu$  (ми)-опиоидни агонист са слабим интринзичком активношћу.

Елиминација бупренорфина је би- или три-експоненцијална, и има средње полувреме у плазми од 32 сата.

Бупренорфин се већински излучује путем фецеса билијарном екскрецијом глукурокоњугованих метаболита (70%), а остатак се елиминише урином.

#### Налоксон

##### *Ресорпција и дистрибуција*

Након интравенске примене, налоксон се брзо дистрибуира (полувреме дистрибуције ~ 4 минута). Након оралне примене, налоксон се једва може детектовати у плазми; након сублингвалне примене комбинације бупренорфин/наллоксон, концентрације налоксона у плазми су ниске и брзо се смањују.

##### *Биотрансформација*

Лек се метаболише у јетри, првенствено коњугацијом са глукуронском киселином, а излучује се урином. Налоксон има средње полувреме елиминације у плазми од 1,2 сата.

#### Посебне популације

##### *Старији пацијенти*

Нема доступних података о фармакокинетици код старијих пацијената.

##### *Оштећење функције бубрега*

Елиминација путем бубрега има релативно малу улогу (~ 30%) у укупном клиренсу комбинације бупренорфин/наллоксон. Није потребно прилагођавање доза на основу функције бубрега, али се препоручује опрез када се доза примењује код пацијената са тешким оштећењем функције бубрега (видети одељак 4.3).

##### *Оштећење функције јетре*

Ефекат оштећења функције јетре на фармакокинетику бупренорфина и налоксона оцењен је у постмаркетиншком истраживању.

У табели 3 су обједињени резултати клиничког испитивања у којем је изложеност након примене појединачне дозе 2,0/0,5 mg сублингвалних таблета комбинације бупренорфин/наллоксон одређена код здравих особа и код особа са оштећењем функције јетре.

<b>Табела 3. Утицај оштећења функције јетре на фармакокинетичке параметре бупренорфина и налоксона после примене бупренорфина/наллоксона (промена у односу на здраве особе)</b>			
<b>ФК параметар</b>	<b>Благо оштећење функције јетре (<i>Child-Pugh Class A</i>) (n=9)</b>	<b>Умерено оштећење функције јетре (<i>Child-Pugh Class B</i>) (n=8)</b>	<b>Тешко оштећење функције јетре (<i>Child-Pugh Class C</i>) (n=8)</b>
<b>Бупренорфин</b>			
$C_{max}$	Повећање од 1,2-пута	Повећање од 1,1 пута	Повећање од 1,7-пута
$PK_{last}$	Слично контролној групи	Повећање од 1,6-пута	Повећање од 2,8-пута
<b>Налоксон</b>			
$C_{max}$	Слично контролној групи	Повећање од 2,7-пута	Повећање од 11,3-пута
$PK_{last}$	Повећање од 0,2-пута	Повећање од 3,2-пута	Повећање од 14,0-пута

Свеукупно, изложеност бупренорфину у плазми повећана је приближно 3 пута, а изложеност налоксону у плазми повећана је 14 пута код пацијената са тешким оштећењем функције јетре.

### **5.3. Претклинички подаци о безбедности лека**

Комбинација бупренорфина и налоксона испитивана у испитивањима акутне токсичности и токсичности поновљених доза код животиња (до 90 дана код пацова). Није примећено синергистичко повећање токсичности. Нежељени ефекти су били базирани на познатој фармаколошкој активности опиоидних агонистичких и/или антагонистичких супстанци.

Комбинација (4:1) бупренорфин хидрохлорида и налоксон хидрохлорида није имала мутагене ефекте у испитивању мутагености на бактеријама (Амесов тест) и није била кластогена у *in vitro* цитогенетичком испитивању у људским лимфоцитима или у интравенском микронуклеусном тесту код пацова.

Студије утицаја на репродукцију оралном применом комбинације бупренорфин/налоксон (у однос 1:1) указују на то да се код пацова појавила ембриолеталност у односу на матерналне токсичности при свим дозама. Најнижа испитивана доза којој су пацови били изложени, одговарала је умношцима од 1x изложености за бупренорфин и 5x за налоксон при максималној терапијској дози за људе израчунате на основу  $\text{mg}/\text{m}^2$ . Није примећена развојна токсичност код кунића при матернално токсичним дозама. Поред тога, тератогеност није примећена нити код пацова или кунића. Перипостнатална студија није спроведена са комбинацијом бупренорфин/налоксон; међутим, матернална орална примена великих доза бупренорфина током гестације и лактације резултирала је тешким окотом (могуће као резултат седативног ефекта бупренорфина), високим неонаталним морталитетом и благим одлагањем у развоју неких неуролошких функција (рефлекс усправљања и реакција трзања) код неонаталних пацова.

Давањем бупренорфина заједно са храном код пацова у дози од 500 ppm или већој довела је до смањења плодности што се показало смањењем стопе зачећа женки пацова. Давање бупренорфина са храном у дози од 100 ppm (процењена изложеност одговара оној од око 2,4x вредности за људе при дози од 24 mg комбинације бупренорфин/налоксон на бази вредности РИК, концентарације налоксона у плазми су биле испод границе детекције код пацова) није имала никакав негативни утицај на плодност код женки.

Студија канцерогености са комбинацијом бупренорфин/налоксон је спроведена код пацова у дозама од 7, 30 и 120  $\text{mg}/\text{kg}/\text{дан}$ , са процењеним експозицијама мултиплицираним од 3 до 75 пута, засноване на дневној сублингалној дози од 16 mg израчунатом на  $\text{mg}/\text{m}^2$  за људе. Статистички значајно повећање инциденце бенигнуа аденома интерстицијских (*Leydig-ovih*) ћелија тестиса забележено је у свим дозним групама.

## 6. ФАРМАЦЕУТСКИ ПОДАЦИ

### 6.1. Листа помоћних супстанци

- лактоза, монохидрат;
- манитол (Е421);
- скроб, кукурузни;
- повидон К 30;
- лимунска киселина, безводна;
- натријум-цитрат;
- арома лимете (садржи: малтодекстрин);
- арома лимуна (садржи: малтодекстрин, ди-алфа-токоферол);
- ацесулфам-калијум;
- натријум-стеарилфумарат.

### 6.2. Инкомпатибилност

Није применљиво.

### **6.3. Рок употребе**

2 године.

### **6.4. Посебне мере опреза при чувању**

Чувати на температури до 30°C, у оригиналном паковању ради заштите од светлости.

### **6.5. Природа и садржај паковања**

*Vulnexo, сублингвалне таблете, 7x(2 mg/0,5 mg)*

Унутрашње паковање је блистер (РА-Alu-PVC/Alu-PET), дељив на појединачне дозе са сигурносном заштитом за децу, са 7 сублингвалних таблета.

Спољашње паковање је сложива картонска кутија која садржи 1 блистер са 7 сублингвалних таблета и Упутство за лек.

*Vulnexo, сублингвалне таблете, 28x(2 mg/0,5 mg)*

Унутрашње паковање је блистер (РА-Alu-PVC/Alu-PET), дељив на појединачне дозе са сигурносном заштитом за децу, са 7 сублингвалних таблета.

Спољашње паковање је сложива картонска кутија која садржи 4 блистера са по 7 сублингвалних таблета (укупно 28 сублингвалних таблета) и Упутство за лек.

*Vulnexo, сублингвалне таблете, 7x(8 mg/2 mg)*

Унутрашње паковање је блистер (РА-Alu-PVC/Alu-PET), дељив на појединачне дозе са сигурносном заштитом за децу, са 7 сублингвалних таблета.

Спољашње паковање је сложива картонска кутија која садржи 1 блистер са 7 сублингвалних таблета и Упутство за лек.

*Vulnexo, сублингвалне таблете, 28x( 8 mg/2 mg)*

Унутрашње паковање је блистер (РА-Alu-PVC/Alu-PET), дељив на појединачне дозе са сигурносном заштитом за децу, са 7 сублингвалних таблета.

Спољашње паковање је сложива картонска кутија која садржи 4 блистера са по 7 сублингвалних таблета (укупно 28 сублингвалних таблета) и Упутство за лек.

### **6.6. Посебне мере опреза при одлагању материјала који треба одбацити након примене лека (и друга упутства за руковање леком)**

Сву неискоришћену количину лека или отпадног материјала након његове употребе треба уклонити у складу са важећим прописима.

## **7. НОСИЛАЦ ДОЗВОЛЕ**

АЛКАЛОИД Д.О.О. БЕОГРАД  
Праховска 3, Београд

## **8. БРОЈ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ**

*Vulnexo, 7x( 2 mg/0,5 mg) сублингвалне таблете:* 515-01-01054-18-001

*Vulnexo, 28x( 2 mg/0,5 mg) сублингвалне таблете:* 515-01-01055-18-001

*Vulnexo, 7x( 8 mg/2 mg) сублингвалне таблете:* 515-01-01056-18-001

*Vulnexo, 28x( 8 mg/2 mg) сублингвалне таблете:* 515-01-01057-18-001

**9. ДАТУМ ПРВЕ ДОЗВОЛЕ И ДАТУМ ОБНОВЕ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ**

Датум прве дозволе: 12.12.2019.

**10. ДАТУМ РЕВИЗИЈЕ ТЕКСТА**

Децембар, 2019.