



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.

Levélcím: 1372 Postafiók 450.

Tel.: (1) 8869-300, Fax: (1) 8869-460

E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu, Web: www.ogyei.gov.hu

Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Bulnexo

2 mg/0,5 mg, 8 mg/2 mg nyelvvalatti tablettá

(buprenorfin/naloxon)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Alkaloid-INT d.o.o.

Kelt: 2019. november 13.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	12
I. Bevezetés	13
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	14
II.2 Hatóanyagok	
II.2.1 Buprenorfin-hidroklorid.....	14
II.2.2 Naloxon-hidroklorid-dihidrát.....	15
II.3 Gyógyszerkészítmény	16
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése.....	17
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés	18
III.2 Farmakológia	18
III.3 Farmakokinetika	18
III.4 Toxikológia.....	19
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	20
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	20
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés.....	21
IV.2 Farmakokinetika	
IV.2.1 Irodalmi adatok.....	21
IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat	22
IV.3 Farmakodinámia	24
IV.4 Klinikai hatásosság.....	24
IV.5 Klinikai biztonságosság.....	24
IV.6 Farmakovigilancia	
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása.....	24
IV.6.2 Kockázatkezelési terv	25
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések	26
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése.....	26
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás	27
V.2 Osztályozás	27
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	27
MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYILVÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT	

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte a Bulnexo 2 mg/0,5 mg és 8 mg/2 mg nyelvvalatti tabletta gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az Alkaloid-INT d.o.o., Szlovénia.

A készítmény hatóanyagai a buprenorfin és a naloxon. Egy nyelvvalatti tabletta 2 mg, illetve 8 mg buprenorfin (hidroklorid formájában) és 0,5 mg, illetve 2 mg naloxont (hidroklorid-dihidrát formájában) tartalmaz.

Egyéb összetevők: laktóz-monohidrát, mannit, kukoricakeményítő, povidone K 30, vízmentes citromsav, nátrium-citrát, lime aroma, citrom aroma, aceszulfám-kálium, nátrium-sztearil-fumarát

A Bulnexo 2 mg/0,5 mg nyelvvalatti tabletta fehér vagy törtfehér, kerek, mindkét oldalán domború felületű, 6,5 mm átmérőjű bevonat nélküli tabletta az egyik oldalán „N2”, a másik oldalán „↑” logó bevéséssel.

A Bulnexo 8 mg/2 mg nyelvvalatti tabletta fehér vagy törtfehér, kerek, mindkét oldalán domború felületű, 10,5 mm átmérőjű bevonat nélküli tabletta az egyik oldalán „N8”, a másik oldalán „↑” logó bevéséssel.

A tabletták gyermekbiztos, adagonként perforált, lehúzható poliamid/alumínium/PVC/alumínium/PET buboréksomagolásban kerülnek forgalomba.

A Bulnexo nyelvvalatti tabletták (a továbbiakban: Bulnexo) az opioid (narkotikus) drogfüggőség (pl. heroin-, morfinfüggőség) kezelésére használatos olyan drogfüggőknél, akik beleegyeztek abba, hogy függőségüket kezeljék. A Bulnexo olyan felnőttek és 15 évesnél idősebb serdülők esetében használatos, akik orvosi, szociális és pszichológiai támogatásban is részesülnek.

Tudnivalók a Bulnexo szedése előtt

Ne szedje a Bulnexo-t:

- aki allergiás (túlérzékeny) a buprenorfinra, naloxonra vagy a gyógyszer bármely egyéb összetevőjére;
- akinek súlyos légzési problémái vannak;
- akinek súlyos májproblémái vannak;
- akinek alkoholmérgezése van, illetve az alkohol által okozott alábbi tüneteket észleli: remegés, izzadás, szorongás, zavartság vagy alkohol által okozott érzékszervi zavarok;
- aki naltrexont vagy nalmeftent szed alkohol- vagy opioidfüggőség kezelésére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Bulnexo szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, aki(nek)

- asztmája vagy egyéb légzési problémája van;
- bármilyen májbetegségben, például májgyulladásban szenved;
- alacsony a vérnyomása;
- nemrégiben fejsérülést szenvedett vagy más agyi betegsége volt;
- húgyúti betegségben szenved (különösen a prosztata-megnagyobbodással kapcsolatos betegségek férfiak esetében);
- bármilyen vesebetegségben szenved;
- pajzsmirigyproblémái vannak;
- mellékvesekéreg-betegsége van (például Addison-kór).

A buboréksomagolást előre soha nem szabad kinyitni.

A gyógyszer véletlen lenyelésének vagy lenyelésének gyanúja esetén azonnal mentőt kell hívni.

Fontos dolgok, amelyekre figyelni kell:

- további megfigyelések: aki 18 évesnél fiatalabb vagy 65 évesnél idősebb, azt orvosa szorosabb megfigyelés alatt tarthatja. A gyógyszer nem javasolt 15 évesnél fiatalabbak számára.
- Helytelen használat és visszaélés: a gyógyszer célpontjává válhat azoknak, akik visszaélnék a receptre felírható gyógyszerekkel, és biztonságos helyen kell tartani, a lopás megelőzése érdekében. A beteg ne adja át ezt a gyógyszert senki másnak. Halált okozhat, vagy más módon árthat.
- Légzési problémák: néhányan légzési elégtelenség következtében meghaltak, mert visszaéltek ezzel a gyógyszerrel, vagy mert más központi idegrendszeri depresszánsok, pl. alkohol, benzodiazepinek (nyugtatók) vagy más opioidok mellett alkalmazták. A véletlenül vagy szándékosan lenyelt gyógyszer súlyos, potenciálisan végzetessé váló légzésdepressziót (csökkent légzési képesség) okozhat gyermekeknél és nem-függő egyéneknél.
- Függőség: a készítmény függőséget okozhat.
- Gyógyszermegvonási tünetek: a készítmény megvonási tüneteket okozhat, ha rövid hatású opioid (pl. morfin, heroin) használata után kevesebb, mint hat órával, illetve hosszú hatású opioid (pl. metadon) alkalmazása után kevesebb mint 24 órával alkalmazzák. A Bulnexo megvonási tüneteket is okozhat akkor is, ha szedését hirtelen abbahagyják.
- Májkárosodás: a Bulnexo szedését követő májkárosodásról számoltak be, különösen a gyógyszerrel való visszaélés esetén. Szintén májkárosodást okozhatnak a vírusfertőzések (idült C-típusú vírusos májgyulladás), a túlzott alkoholfogyasztás, az anorexia (idegi eredetű étvágytalanság) vagy a májkárosodást okozó egyéb gyógyszerek (lásd *Lehetséges mellékhatások*). Az orvos rendszeres vérvizsgálatokat végezhet a beteg mája állapotának ellenőrzése céljából. A beteg tájékoztassa orvosát a Bulnexo-kezelés elkezdése előtt, ha valamilyen májbetegségben szenved.
- Vérnyomás: a gyógyszer miatt hirtelen leeshet a beteg vérnyomása, ami miatt szédülhet, ha túl gyorsan kel fel ülő vagy fekvő testhelyzetből.
- Nem kapcsolódó betegségek diagnózisa: a gyógyszer elfedhet fájdalmas tüneteket, melyek elősegíthetnék egyes megbetegedések diagnosztizálását. A beteg ne felejtse el tájékoztatni orvosát, ha ezt a gyógyszert szedi!

Egyéb gyógyszerek és a Bulnexo

A beteg feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, ugyanis bizonyos gyógyszerek szedése fokozhatja a

Bulnexo mellékhatásait, és egyes esetekben nagyon súlyos reakciókat okozhat. A beteg a Bulnexo szedése közben ne szedjen semmilyen más gyógyszert úgy, hogy nem beszélt előbb kezelőorvosával. Ez különösen az alábbiakra érvényes.

- A Bulnexo és a nyugtató hatású gyógyszerek, mint például a benzodiazepinek (például diazepam, temazepam, alprazolam) vagy benzodiazepinekkel rokon gyógyszerek együttes alkalmazása növeli az álmosság, a légzési nehézség (légzésdepresszió), a kóma előfordulásának kockázatát, és életveszélyes lehet. Ezért az együttes alkalmazás lehetőségét arra az esetre kell korlátozni, amikor nincs más kezelési lehetőség. A nem megfelelő adagban alkalmazott benzodiazepinek szedése légzési elégtelenség (légzési képtelenség) következtében halált okozhat. Ha a kezelőorvos mégis előírja a Bulnexo és nyugtató hatású gyógyszerek egyidejű alkalmazását, az adagot és a kezelés időtartamát az orvosnak korlátoznia kell. A beteg tájékoztassa kezelőorvosát, hogy milyen nyugtató hatású gyógyszereket szed, és szigorúan kövesse a kezelőorvosa által előírt adagolást. Segítségére lehet, ha a barátait vagy rokonait tájékoztatja a fent említett jelek és tünetek kialakulásának lehetőségéről. Forduljon kezelőorvosához, ha ilyen tüneteket tapasztal.
- Az álmosságot okozó gyógyszerek közé tartoznak többek között a szorongás, az álmatlanság, a görcsök/görcsrohamok és a fájdalom kezelésére szolgáló gyógyszerek. Az ilyen típusú gyógyszerek csökkentik az éberségi szintet, és megnehezítik a gépjárművezetést és a gépek kezelését. Központi idegrendszeri depressziót is okozhatnak, amely nagyon súlyos állapot. Az alábbi lista az ilyen típusú gyógyszerek példáit sorolja fel:
 - egyéb opioid-tartalmú gyógyszerek, például a metadon, egyes fájdalomcsillapítók és köhögéscsillapítók;
 - az antidepresszánsok (a depresszió kezelésére szolgáló gyógyszerek), mint az izokarboxazid, a fenelzin, a szelegilin, a tranilcipromin és a valproát növelhetik a gyógyszer hatását;
 - a nyugtató hatású H₁-receptor antagonisták (az allergiás reakciók kezelésére szolgáló gyógyszerek), például a difenhidramin és a klórfenamin;
 - a barbiturátok (amelyek altatóként vagy nyugtatóként használatosak), például a fenobarbitál és a szekobarbitál;
 - a nyugtatók (trankvillánsok, amelyek altatóként vagy nyugtatóként használatosak), például a klorálhidrát.
- A klonidin (a magas vérnyomás kezelésére alkalmazzák) megnyújthatja a gyógyszer hatását.
- Az antiretrovirális szerek (a HIV kezelésére alkalmazzák), pl. a ritonavir, a nelfinavir és az indinavir, megnyújthatják a gyógyszer hatását.
- Egyes gombaellenes gyógyszerek (a gombás fertőzések kezelésére alkalmazzák), pl. a ketokonazol, az itraconazol és egyes antibiotikumok megnyújthatják a gyógyszer hatását.
- egyes gyógyszerek csökkenthetik a Bulnexo hatását. Ide tartoznak az epilepszia kezelésére alkalmazott gyógyszerek (pl. a karbamazepin és a fenitoin) és a tüdőbaj kezelésére alkalmazott gyógyszerek (rifampicin).
- Naltrexon és nalfemen (függőség kezelésére használt gyógyszerek) gátolhatja a Bulnexo terápiás hatásának kialakulását. Nem szedhetők Bulnexo-kezeléssel egy időben, mert hirtelen sokáig tartó és erőteljes elvonási tünetek alakulhatnak ki.

A Bulnexo alkalmazása bizonyos ételekkel, italokkal és alkohollal

A Bulnexo-val együtt alkalmazott alkohol fokozhatja az álmosságot, és növelheti a légzési elégtelenség kockázatát. Nem vehető be a Bulnexo-t alkohollal. A beteg ne nyeljen le, illetve ne fogyasszon ételt vagy bármilyen italt, amíg a tableta teljesen fel nem oldódott.

Terhesség és szoptatás

Aki terhes vagy szoptat, illetve akinél fennáll a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A Bulnexo terhes nőknél történő alkalmazásának kockázatai nem ismeretesek. A beteg közölje orvosával, ha terhes vagy terhességet tervez. Orvosa eldönti, hogy szükséges-e a kezelést egy másik gyógyszerrel folytatni.

A terhesség, különösképpen a terhesség késői szakasza közben szedett gyógyszerek – például a Bulnexo – megvonási tüneteket okozhatnak, például légzési problémákat újszülött csecsemők esetében. Lehetséges, hogy ez napokkal a születés után jelentkezik.

A beteg a gyógyszer szedése közben ne szoptasson, mivel a Bulnexo átjut az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Bulnexo álmosságot okozhat. Ez gyakrabban előfordulhat a kezelés első heteiben, a dózis módosítása idején, de ugyancsak előfordulhat annál, aki, ha a Bulnexo szedése alatt alkoholt iszik vagy egyéb altató hatású gyógyszereket vesz be. A beteg ne vezessen gépjárművet, ne használjon eszközöket vagy gépeket, illetve ne végezzen veszélyes tevékenységeket, amíg nem tudja, hogy ez a gyógyszer hogyan befolyásolja Önt!

A Bulnexo laktózt tartalmaz

Akit kezelőorvosa korábban már figyelmeztetett arra, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Hogyan kell szedni a Bulnexo-t?

Drogfüggőség kezelésében jártas orvosok írják fel ezt a gyógyszert és kísérik figyelemmel a beteg kezelését.

A kezelőorvosa határozza meg a beteg számára legmegfelelőbb adagot. A kezelés alatt az orvos a beteg kezelésre adott reakciója alapján módosíthatja az adagot.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy a gyógyszerész által elmondottaknak megfelelően szedje. Aki nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A kezelés elkezdése

A felnőttek és 15 évesnél idősebb serdülők esetében javasolt kezdő dózis egy vagy két 2 mg/0,5 mg-os Bulnexo tabletta. További egy vagy két 2 mg/0,5 mg-os Bulnexo tabletta adható az 1. napon, a beteg egyéni szükségleteinek megfelelően.

A Bulnexo első dózísának bevétele előtt a megvonási tüneteknek nyilvánvalóan jelen kell lenniük. Az első Bulnexo dózis bevitelének időpontját a kezelőorvos határozza meg, a beteg kezelésre való felkészültségének értékelése alapján.

- A Bulnexo kezelés elkezdése heroinfüggőség fennállása esetén: aki heroin- vagy egyéb rövid hatású opioid-függőségben szenved, az első Bulnexo dózist a megvonási tünetek megjelenésekor, de az utolsó opioid-használatot követő 6 órán túl kell bevenni.
- A Bulnexo kezelés elkezdése metadonfüggőség fennállása esetén: ha a beteg metadont vagy tartós hatású opioidot szedett, a Bulnexo kezelés elkezdése előtt a metadon dózisát ideálisan 30 mg/nap alá kell csökkenteni. Az első Bulnexo dózist a megvonási tünetek megjelenésekor, de az utolsó metadon-használatot követő 24 órán túl kell bevenni.

A Bulnexo alkalmazása

- Az adagot naponta egyszer kell bevenni úgy, hogy a beteg a tablettákat a nyelve alá helyezi.
- Ez után tartsa a tablettákat a nyelve alatt, amíg teljesen fel nem oldódnak. Ez 5-10 percig is eltarthat.
- Ne rágja össze és ne nyelje le a tablettákat, mert nem fog hatni a gyógyszer, és megvonási tünetek jelentkezhetnek.
- Ne fogyasszon ételt vagy italt, amíg a tabletták teljesen fel nem oldódtak.

A tablettá kivétele a buboréksomagolásból a betegtájékoztatóban leírtak szerint kell, hogy történjen.

Dózismódosítás és fenntartó kezelés

A kezelés elkezdését követő napokban a kezelőorvos a szükségleteinek megfelelően növelheti a Bulnexo dózisát. Aki a Bulnexo hatását túlzottan erősnek vagy gyengének érzi, forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez. A maximális napi dózis 24 mg.

Sikeres kezelés esetén egy idő után a beteg kezelőorvosával együtt dönthet a dózis fokozatos csökkentéséről, egy alacsonyabb fenntartó dózissra történő átállás mellett.

A kezelés abbahagyása

A beteg állapotától függően a Bulnexo dózisát szoros orvosi felügyelet mellett tovább lehet csökkenteni, amíg végül az adagolás le is állítható.

A beteg semmilyen módon ne változtasson a kezelésen, és ne hagyja abba a kezelést kezelőorvosa beleegyezése nélkül!

Mi a teendő, ha valaki az előírtnál több Bulnexo-t vett be?

Ha valaki túl sokat vesz be ebből a gyógyszerből, azonnal sürgősségi ambulanciára vagy kórházba kell mennie, mert a Bulnexo túladagolása súlyos és életveszélyes légzési problémákat okozhat. A túladagolás tünetei lehetnek: álmosság és a koordináció hiánya lelassult reflexekkel kombinálva, homályos látás és/vagy érthetetlen beszéd. Előfordulhat, hogy képtelen tisztán gondolkodni, és a megszokottnál sokkal lassabban lélegzik.

Mi a teendő, ha valaki elfelejtette bevenni a Bulnexo-t?

Aki kihagyott egy dózist, értesítse kezelőorvosát, amint lehetséges.

Abbahagyható-e idő előtt a Bulnexo szedése?

A beteg semmilyen módon ne változtasson a kezelésen, és ne hagyja abba a kezelést kezelőorvosa beleegyezése nélkül! A kezelés hirtelen abbahagyása megvonási tüneteket okozhat.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Bulnexo is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal értesítse kezelőorvosát vagy sürgősen forduljon orvoshoz, aki az alábbi, mellékhatásokat tapasztalja:

- az arc, ajkak, nyelv vagy a torok duzzanata, amely nyelési vagy légzési nehézséget okozhat, súlyos bőrkiütés/csalánkiütés. Ezen tünetek életveszélyes allergiás reakció jelei lehetnek;
- álmoság és koordináltság hiánya, homályos látás, érthetetlen beszéd, képtelen rendesen vagy tisztán gondolkodni, illetve ha a beteg a számára megszokottnál sokkal lassabban lélegzik.

Ugyancsak azonnal értesítse kezelőorvosát, aki az alábbi, mellékhatásokat tapasztalja:

- súlyos fáradtság, viszketés a bőr vagy a szemek besárgulása mellett. Ezek májkárosodás tünetei lehetnek;
- nem létező dolgokat lát vagy hall (hallucinációk).

A buprenorfin-naloxon kombinációval kapcsolatban előforduló egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet):

- álmatlanság
- székrekedés
- hányinger
- túlzott izzadás
- fejfájás
- gyógyszermegvonási szindróma.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- súlycsökkenés
- a kezek és lábak duzzadása
- álmoság
- szorongás
- idegesség
- zsibbadásérzés
- depresszió
- csökkent szexuális vágy
- izomtónus-növekedés

- gondolkodási zavarok
- megnövekedett könnytermelés (könnyező szemek) vagy egyéb könnytermelési zavar
- homályos látás
- kipirulás
- vérnyomás-emelkedés
- migrén
- orrfolyás
- torokfájás és fájdalmas nyelés
- gyakori köhögés
- gyomorhurut vagy egyéb gyomorpanasz
- hasmenés
- kóros májfunkció
- fokozott bélgázképződés
- hányás
- kiütés
- viszketés
- csalánkiütés
- fájdalom
- ízületi fájdalom
- izomfájdalom
- izomgörcs (a lábakban)
- a merevedés elérésére és megtartására való képtelenség
- vizelet-rendellenesség
- hasi fájdalom
- hátfájás
- gyengeség
- fertőzés
- hidegrázás
- mellkasi fájdalom
- láz
- náthaszerű tünetek
- általános rossz közérzet
- az éberség vagy a koordináció hiánya által okozott véletlen sérülés
- ájulásérzés és szédülés.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- nyirokcsomók megnagyobbodása
- izgatottság
- remegés
- kóros álmok
- túlzott izomaktivitás
- deperszonalizáció (nem önmagának érzi magát)
- gyógyszerfüggőség
- amnézia (memória zavar)
- az érdeklődés elvesztése
- túlzottan jó közérzet
- görcsroham
- beszédzavar
- pupillaszűkület

- vizeelési nehézség
- szemgyulladás vagy fertőzés
- gyors vagy lassú szívverés
- alacsony vérnyomás
- szívdobogásérzés
- szívinfarktus (szívroham)
- mellkasi szorításérzés
- nehézlégzés
- asztma
- ástítás
- szájüregi fájdalom és nyálkahártya sérülés
- nyelv elszíneződés
- pattanások
- bőrcsomók
- hajhullás
- száraz vagy hámló bőr
- ízületi gyulladás
- húgyúti fertőzés
- kóros vérvizsgálati eredmények
- vizeelés
- kóros magömlés
- menstruációs vagy hüvelyi problémák
- vesekő
- vizeletben kimutatható fehérje
- fájdalmas vagy nehéz vizelet
- meleggél vagy hideggel szembeni érzékenység
- hőguta
- étvágytalanság
- ellenséges magatartás.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg): hirtelen fellépő megvonási szindróma, amelyet a tiltott opioidok használata után a Bulnexo túl korán történő bevétele vált ki. Gyógyszer-megvonási szindróma újszülötteknél. Lassú vagy nehéz légzés, esetleges sárgasággal párosuló májkárosodás, hallucináció, arc- és torokduzzanat vagy életveszélyes allergiás reakció, vérnyomásesés ülő vagy fekvő helyzetből való felálláskor.

A gyógyszerrel való visszaélés injekcióban történő beadás által, megvonási tüneteket, fertőzéseket, egyéb bőrreakciókat és esetleg súlyos májproblémákat okozhat (lásd *Figyelmeztetések és óvintézkedések*).

Hogyan kell a Bulnexo-t tárolni?

Legfeljebb 30 °C-on, a fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A Bulnexo célpontjává válhat azoknak, akik visszaélnék a receptre felírható gyógyszerekkel. A lopás megelőzése érdekében ezt a gyógyszert biztonságos helyen kell tartani!

A gyógyszer gyermekek és más családtagok által nem láthatóan és tőlük elzárva tartandó.

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Bulnexo 2 mg/0,5 mg és 8 mg/2 mg nyelvvalatti tabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2019. április 30-án fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A kérelmező az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005 (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdésében és 1. sz. melléklete 2. rész 2. pontjában foglaltaknak megfelelő forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet nyújtott be.

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet engedélyezte a Bulnexo 2mg/0,5 mg és 8 mg/2 mg nyelvvalatti tabletta forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az Alkaloid-INT d.o.o.

A forgalomba hozatali engedély az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, generikus gyógyszer) került kiadásra.

A Bulnexo 2mg/0,5 mg és 8 mg/2 mg nyelvvalatti tabletta készítményeknek a referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűségét megfelelő biohasznosulási vizsgálattal igazolták. A referencia-készítmény a Suboxone 2 mg/0,5 mg és 8 mg/2 mg nyelvvalatti tabletta, melynek engedélyezése teljes dokumentáció alapján centrális eljárásban történt 2006-ban.

A készítmények hatóanyagai a buprenorfin és a naloxon.

A Bulnexo 2mg/0,5 mg és 8 mg/2 mg nyelvvalatti tabletta javallata: az opioid kábítószer-függőség szubsztitúciós kezelése orvosi, szociális és pszichológiai terápia keretében. A naloxon összetevő célja az intravénás visszaélés megakadályozása. A kezelés azoknál a felnőtteknél és 15 évesnél idősebb serdülőknél alkalmazható, akik beleegyeztek függőségük kezelésébe.

A javallat és az adagolás részletes leírása az alkalmazási előírásban található.

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Bulnexo 2 mg/0,5 mg és 8 mg/2 mg nyelv alatt tabletta gyógyszerkészítmények buprenorfin (buprenorfin hidroklorid formában) és naloxont (naloxon-hidroklorid-dihidrát formában) tartalmaznak hatóanyagként.

A kérelmező az 52/2005 EüM rendelet alapján nyújtott be nemzeti engedélyezési (generikus) eljáráshoz kérelmet.

A referencia-készítmény a 2006-ban engedélyezett Suboxone 2 mg/0,5 mg és 8 mg/2 mg nyelv alatt tabletta (Indivior UK Limited). A referencia-gyógyszerrel való kémiai-gyógyszerészeti egyenértékűséget megfelelő vizsgálatokkal igazolták.

II.2 Hatóanyagok

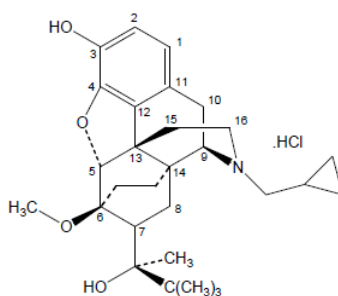
II.2,1 Buprenorfin-hidroklorid

A buprenorfin-hidroklorid hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező Európai Gyógyszerkönyvi Megfelelőségi Tanúsítványok (CEP) formájában nyújtotta be, további adatokkal kiegészítve.

Nemzetközi szabadnév (INN): buprenorfin-hidroklorid

Kémiai név: [(2S)-2-[17-(ciklopropilmetil)-3-hidroxi-6-metoxi-4,5 α -epoxi-6 α ,14-etanol 14 α -morfinán-7 α -il]-3,3-dimetilbután-2-ol]-hidroklorid

Szerkezet:



A hatóanyag fehér vagy majdnem fehér kristályos por. Vízben mérsékelten oldódik, nagyon jól oldódik metanolban, feloldódik 96 %-os etanolban, gyakorlatilag oldhatatlan ciklohexánban. A molekula királis, polimorfiaira nem hajlamos.

A hatóanyag szerkezetének bizonyítására és gyártására vonatkozó adatokat az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság (EDQM) a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítványok kiegészítő információkat tartalmaznak gyártás-specifikus oldószer-maradéokra, rokon vegyületekre és újrazvizsgálati időre.

Az analitikai vizsgálatokat az Európai Gyógyszerkönyv (Ph. Eur.) vonatkozó cikkelyei, valamint a hatóanyaggyártók által kifejlesztett, validált módszerekkel végzik.

A minőségi követelményekben rögzített határértékeket megfelelően indokolták, gyártási tételek adataival alátámasztották. Ez utóbbiak egyben igazolják az analitikai módszerek jó teljesítőképességét és a gyártás egyenletességét is. A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referencia-anyagokat megfelelően jellemezték mind a hatóanyaggyártók, mind a készítménygyártó.

A hatóanyag megfelel az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

A CEP-eken megjelölt újravizsgálati időt a megadott csomagolóanyagban az EDQM által értékelt stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

A hatóanyaggyártás helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak (GMP) való megfelelését a kérelmező megfelelően igazolta.

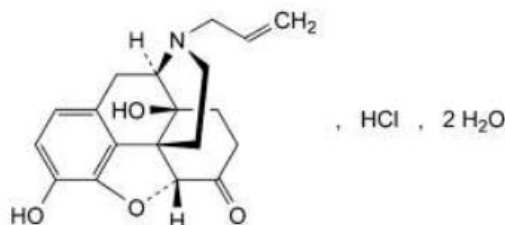
II.2.2 Naloxon-hidroklorid-dihidrát

A naloxon-hidroklorid-dihidrát hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező CEP formájában nyújtotta be, további adatokkal kiegészítve.

Nemzetközi szabadnév (INN): naloxon-hidroklorid-dihidrát

Kémiai név: 4,5 α -Epoxi-3,14-dihidroxi-17-(prop-2-enil)morfinán-6-on-hidroklorid-dihidrát.

Szerkezet:



Fehér vagy csaknem fehér, higroszkópos, kristályos por. vízben bőségesen oldódik; etanolban (96%) oldódik; toluolban gyakorlatilag nem oldódik.

A molekula 4 kiralitás-centrumot tartalmaz, polimorfiára nem hajlamos.

A hatóanyag szerkezetének bizonyítására és gyártására vonatkozó adatokat az EDQM a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítványok kiegészítő információkat tartalmaznak gyártás-specifikus oldószer-maradéokra és újravizsgálati időre.

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. vonatkozó cikkelyei valamint a hatóanyaggyártók által kifejlesztett, validált módszerekkel végzik.

A minőségi követelményekben rögzített határértékeket megfelelően indokolták, gyártási tételek adataival alátámasztották. Ez utóbbiak egyben igazolják az analitikai módszerek jó teljesítőképességét és a gyártás egyenletességét is. A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referencia-anyagokat megfelelően jellemezték mind a hatóanyaggyártók, mind a készítménygyártó.

A hatóanyag megfelel az EMA genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

A CEP-eken megjelölt újravizsgálati időt a megadott csomagolóanyagban az EDQM által értékelt stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

A hatóanyaggyártás GMP-nek való megfelelését a kérelmező megfelelően igazolta.

II.3 Gyógyszerkészítmény

A készítmények külleme:

- Bulnexo 2 mg/0,5 mg nyelvvalatti tabletta: fehér vagy törtfehér, kerek, mindkét oldalán domború felületű, 6,5 mm átmérőjű bevonat nélküli tabletta az egyik oldalán „N2”, a másik oldalán „↑” logó bevéséssel.
- Bulnexo 8 mg/2 mg nyelvvalatti tabletta: fehér vagy törtfehér, kerek, mindkét oldalán domború felületű, 10,5 mm átmérőjű bevonat nélküli tabletta az egyik oldalán „N8”, a másik oldalán „↑” logó bevéséssel.

Csomagolásuk: gyermekbiztos, adagonként perforált, lehúzható poliamid/alumínium/PVC/alumínium/PET buboréksomagolás.

A gyógyszerészeti fejlesztés célja a referencia-készítményekhez alapvetően hasonló készítmények kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A készítmények végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképpen a készítmények a következő segédanyagokat tartalmazzák: laktóz-monohidrát, mannit, kukoricakeményítő, povidon K30, vízmentes citromsav, nátrium-citrát, lime aroma, citrom aroma, aceszulfám-kálium, nátrium-sztearil-fumarát.

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A készítmény mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegség (TSE) kórokozójától – összhangban a Ph. Eur. vonatkozó általános cikkelyével – garantált. Összehasonlító szennyezésprofil- és a kioldódási vizsgálatok eredményei igazolják a referencia-készítménnyel való *in vitro* egyenértékűséget.

A gyártás folyamatábrája és a szöveges leírás a gyártásközi vizsgálatokkal megfelelően részletes. A gyártási tételek mérete rögzített. A gyártóhely helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való megfelelése bizonyított.

A készítmények minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma cikkelyének és a Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (ICH) Q6A iránymutatásának. A készítmények analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem gyógyszerkönyvi módszerek

validálása az ICH iránymutatásoknak megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a specifikációnak.

A készítmények minősítéséhez alkalmazott referenciaanyagokat megfelelően jellemezték, analitikai bizonylatait benyújtották.

A csomagolóanyagok minősége megfelel az elsődleges csomagolóanyagokra vonatkozó 10/2011/EK rendeletnek, az alumínium fólia esetében az 1935/2004/EK rendeletnek.

A készítmények stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 2 év lejáratú időt. A „Legfeljebb 30°C-on tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó” tárolási körülmények mellett.

A készítmények alkalmazási előírása, betegtájékoztatója és címkéje gyógyszerészeti szempontból elfogadható.

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Bulnexo 2 mg/0,5 mg és a 8 mg/2 mg nyelvvalatti tabletta minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejáratú idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmények megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a készítmények biztonságosságát és hatékonyságát.

Kémiai-gyógyszerészeti szempontból nincs akadálya a készítmény forgalomba hozatali engedélye kiadásának.

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A hatóanyagok: buprenorfin és naloxon farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek, ennek megfelelően a készítmény terápiás előny/hátrány arányának eldöntéséhez további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzésére a hatóanyaggal nem volt szükség. A beadvány referencia-készítménnyel való bioegyenértékűsége hivatkozik és szakirodalmon alapuló értékelésben összegezi a jelenlegi ismereteket a hatóanyag farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságairól.

Ilyen, szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

III.2 Farmakológia

A buprenorfin egy parciális opioid agonista/antagonista, amely az agy μ és κ (kappa) opioid receptoraihoz kötődik. Mindkét receptorhoz nagyon magas (a morfinénál 1000-szer nagyobb) affinitással rendelkezik, a receptorokról való leválás pedig lassú az egyéb opioidokhoz képest. Az opioid fenntartó kezelésben kifejtett hatása annak tulajdonítható, hogy lassan válik le az μ -opioid receptorokról, ami hosszabb időn át minimálisra csökkentheti a függőségben szenvedő betegek kábítószer-szükségletét.

A naloxon antagonist a μ -opioid receptorokon. A buprenorfin/naloxon kombinációt sublingualisan a szokásos dózisban adva opioid megvonási tünetekkel rendelkező betegeknek, a naloxonnak alig van, vagy egyáltalán nincs farmakológiai hatása a csaknem teljes first pass metabolizmus miatt. Ha azonban intravénásan adják opioidfüggő személyeknek, a naloxon jelenléte a készítményben kifejezett opioid antagonist hatásokat és opioid megvonást okoz, így akadályozza az intravénás visszaéléseket.

III.3 Farmakokinetika

Buprenorfin

Rágcsálókban mind a szájon át, mind az i.m. adagolt buprenorfin egyforma gyorsan szívódott fel, melyet gyors csökkenés követett egy később jelentkező újabb csúccsal. Majmokban és páviánokban viszont a csúcshatások csak jelentősen hosszabb idő múlva jelentkeztek a p. o. és nyelv alatt alkalmazás után. Főemlősökben és 2 önkéntesben i.m. alkalmazása után gyors, míg orális adagolás után sokkal lassúbb felszívódást figyeltek meg.

Naloxon

Patkányokban és kutyákban az intravénásan adott naloxon AUC és C_{max} egyenes arányban növekedett az alkalmazott dózissal a vizsgált tartományon belül. Az i.v. infúzióban alkalmazott naloxon felezési ideje kutyákban azonos volt az adagtól függetlenül. Intravénás adagolás után

a naloxon szérum eliminációs felezési ideje patkányokban valamivel hosszabb volt. Orális adagolású naloxon farmakokinetikai profiljáról kísérleti állatokban nincsenek adatok.

Egy preklinikai vizsgálatban kimutatták, hogy a buprenorfin és a naloxon együttadása csekély mértékben, vagy egyáltalán nem befolyásolja az egyéni farmakokinetikai profiljukat i.v., i.m. vagy p.o. adagolás után.

III.4 Toxikológia

A hatóanyagokkal végzett új toxikológiai vizsgálatok eredményei nem kerültek benyújtásra. Ilyenek elvégzése nem is volt indokolt, mivel a készítmény hatóanyagai több évtizede ismert vegyületek jól ismert toxikológiai tulajdonságokkal.

Állatokban a buprenorfin és naloxon kombinációját akut és ismételt dózistoxicitási (patkányokban legfeljebb 90 nap) vizsgálatokban vizsgálták. Nem figyeltek meg szinergista hatást a toxicitás növekedése vonatkozásában. A nemkívánatos hatások az opioid agonista és/vagy antagonisták szerek ismert farmakológiai hatásán alapultak.

A buprenorfin-hidroklorid és naloxon-hidroklorid (4:1) kombinációja nem volt mutagén egy bakteriális mutációs tesztben (Ames teszt), és nem volt klasztogén egy humán limfocitákon végzett *in vitro* citogenetikai tesztben, illetve patkányokon végzett intravénás mikronukleusz tesztben.

Orálisan adagolt buprenorfin:naloxon 1:1 arányú kombinációjával patkányokon és nyulakon végzett reprodukciós vizsgálatok során teratogén hatások nem voltak megfigyelhetőek 250 mg/kg/nap, illetve 40 mg/kg/nap dóziséig (amely a mg/m² alapon számított 24 mg javasolt humán napi szublingvális dózis 100-szoros, illetve 33-szoros expozíciós szintjének felel meg). Dózisfüggő posztimplantációs veszteségeket figyeltek meg patkányoknál és nyulaknál 10, illetve 40 mg/kg/nap vagy ennél nagyobb dózisok esetében.

Peri- és posztnatális vizsgálatot buprenorfin és naloxon kombinációjával nem végeztek, azonban az előbbi patkányok neonatális mortalitásának növekedését okozta 0.8 mg/kg/nap és ennél magasabb orális dózisok esetén (humán expozíció 0.3-szorosa).

Újszülött patkányoknál a helyreállító (righting) reflex és megrezzenési (startle) reakció megjelenésének késését tapasztalták 80 mg/kg/nap orális dózis esetében (humán expozíció 33-szorosa)

Élelemmel, 500 ppm vagy magasabb dózisban adagolt buprenorfin/naloxon a patkányoknál csökkentette a fertilitást, amit a nőstények csökkent fogamzási aránya mutatott. Élelemmel adagolt 100 ppm-es dózis (a becsült buprenorfin expozíció körülbelül 4-szerese a buprenorfin) nem befolyásolta károsan a nőstények fertilitását.

A buprenorfin/naloxonnal karcinogenitási vizsgálatot végeztek patkányokon 7, 30 és 120 mg/kg/nap dózisokkal, melyek a mg/m²-es számítás alapján a napi 16 mg-os humán sublingualis dózis 3-75-szörös becsült expozíciójának felelnek meg. Mindegyik csoportban a benignus testicularis interstitialis (Leydig) sejtes adenoma incidenciájának statisztikailag szignifikáns növekedését figyelték meg.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A kérelmező a vonatkozó útmutató szerint (EMA/CHMP/SWP/4447/00 corr 2, 2006) Phase I környezeti expozíció becslést végzett. Ennek eredménye szerint a Bulnexo 2 mg/0,5 mg és 8 mg/2 mg nyelvvalatti tabletta alkalmazása egyik hatóanyag esetében sem jelent környezeti expozícióval kapcsolatos kockázatot.

III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

A hivatkozó, generikus beadvány esetében nem szükséges új, saját nem-klinikai vizsgálatok elvégzése. A benyújtott irodalmi összefoglalók a hatóanyag buprenorfin és naloxon farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek.

A Bulnexo 2mg/0,5 mg és 8 mg/2 mg nyelvvalatti tabletta forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból elfogadható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A buprenorfin és naloxon humán farmakológiai, farmakokinetikai, hatékonysági és biztonságossági tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény terápiás előny/hátrány arányának eldöntéséhez további klinikai vizsgálatok elvégzése nem szükséges. A beadvány szakirodalmon alapuló értékelésben összegezi a jelenlegi ismereteket a hatóanyagok farmakológiai, farmakokinetikai, hatékonysági és biztonságossági jellemzőiről. Ilyen, szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

A beadvány referencia-készítménnyel való bioegyenértékűség igazolására alapozott.

IV.2 Farmakokinetika

IV.2.1 Irodalmi adatok

Buprenorfin

Felszívódás: orális alkalmazását követően a buprenorfin first pass metabolizmuson megy keresztül, amelynek során N-dealkilálás és glükuronid-konjugáció történik a vékonybélben és a májban. Ezért a készítmény orális alkalmazásra nem alkalmas.

A plazma-csúcskoncentráció a nyelv alatt alkalmazás után 90 perccel alakul ki. A buprenorfin plazmaszintje nőtt a buprenorfin/naloxon nyelv alatt dóziséval. A buprenorfinnak mind a C_{max} , mind az AUC-értékei emelkedtek a dózis emelésével (a 4-16 mg-os tartományban), de az emelkedés a dózisarányosnál kisebb volt:

Farmakokinetikai paraméter	Buprenorfin/naloxon dózis		
	4 mg	8 mg	16 mg
C_{max} (ng/ml)	1,84 (39)	3,0 (51)	5,95 (38)
AUC ₀₋₄₈ (óra ng/ml)	12,52 (35)	20,22 (43)	34,89 (33)

Eloszlás: a buprenorfin felszívódását gyors megoszlási fázis követi (a megoszlási felezési idő 2 és 5 óra között van).

Biotranszformáció és elimináció: a buprenorfin metabolizálása 14-N-dealkilálás, majd az anyamolekula és a dealkilált metabolit glükuronid-konjugációja révén történik. A klinikai adatok megerősítik, hogy a CYP3A4 felelős a buprenorfin N-dealkilálásáért. Az N-dealkil-buprenorfin egy gyenge intrinszik aktivitással rendelkező μ -opioid agonista.

A buprenorfin eliminációja bi- vagy tri-exponenciális, az átlagos plazmából való kiürülési félideje 32 óra. A buprenorfin a széklettel eliminálódik a glükuronid-konjugált metabolitok biliaris exkréciója által (70%), a fennmaradó rész pedig a vizelettel ürül.

Naloxon

Felszívódás és eloszlás: i. v. adagolását követően a naloxon gyorsan eloszlik (a megoszlási felezési idő körülbelül 4 perc). Orális alkalmazását követően a naloxon alig mutatható ki a plazmában; a buprenorfin/naloxon nyelvvalatti adagolását követően a plazma naloxon-koncentrációja alacsony és gyorsan csökken.

Biotranszformáció: a gyógyszerkészítmény a májban, elsősorban glükuronid-konjugáció révén metabolizálódik, és a vizelettel választódik ki. A naloxon átlagos plazmából való kiürülési félideje 1,2 óra.

Májkárosodás

A májkárosodásnak a buprenorfin és a naloxon farmakokinetikájára gyakorolt hatását egy, a forgalomba hozatalt követően végzett vizsgálat során értékelték.

Összességében elmondható, hogy a buprenorfin plazmaexpozíció hozzávetőlegesen 3-szorosára, míg a naloxon plazmaexpozíció 14-szeresére nőtt a súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél.

IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat

A kérelmező forgalomban lévő referens gyógyszerrel való bioegyenértékűsége hivatkozott.

A referens készítmény az Idivior Europe Ltd. Suboxone 8 mg/2 mg nyelvvalatti tabletta elnevezésű készítménye.

A kérelmező egy bioegyenértékűségi vizsgálatot nyújtott be, a nagyobb (8 mg/2 mg) hatásereőségű kombinációval. Mivel a naloxon jelenleg monokomponensként tabletta formájában az EU-ban nincs engedélyezve, ezért az EMA *Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products* (EMA/CHMP/158268/2017) követelményeire hivatkozva a választott fix kombinációs originátor termék megfelelő.

A farmakokinetikai interakció hiányának igazolására a kérelmező vizsgálatokat és cikkeket nyújtotta be, melyek alapján megállapítható, hogy a buprenorfin és a naloxon hatóanyagok között klinikailag releváns farmakokinetikai interakció nem volt megfigyelhető.

A Bulnexo 8mg/2mg nyelvvalatti tabletta farmakokinetikai tulajdonságait nyílt elrendezésű, egyszeres dóziszú, randomizált, kétperiódusú, két kezelésű, két szekvenciájú keresztetett vizsgálatban hasonlították össze a referencia Suboxone 8 mg/2 mg nyelvvalatti

tablettáival éhgyomri körülmények között. A kezelési szakaszok között megfelelő hosszúságú kimosási periódus telt el. A vizsgálatban továbbá egy orálisan adott gyógyszert alkalmaztak a buprenorfin/naloxon mellett, hogy blokkolják a buprenorfin opioid-szerű hatásait az egészséges önkéntesekben. Nem volt várható, hogy ez hatással lesz a buprenorfin farmakokinetikájára.

A bevont önkéntesek száma megfelelő volt, a Teszt- és Referencia-kezelések bioegyenértékűségét megfelelő statisztikai erővel (> 90%). lehetett igazolni. A statisztikai kiértékelések eredményei így általánosíthatók a referencia-készítmény esetében definiált célpopulációra.

A buprenorfin és naloxon plazmakoncentrációját validált LC-MS/MS analitikai módszerrel határozták meg.

Az önkéntesek bevonása, a vizsgálat vezetése és dokumentációja megfelel a vonatkozó GCP követelményeknek

A kinetikai számítások eredményeképpen kapott elsődleges paramétereket logaritmikus transzformáltak, majd kiszámolták a vizsgálati készítmény és az originális készítmény kinetikai paramétereinek átlag-arányát, valamint azok 90%-os konfidencia-intervallumát. A bioegyenértékűséget akkor tekintették igazoltnak, ha az AUC_{0-t} és C_{max} konfidencia-intervallumai a kiindulási skálán a 80,00 – 125,00% intervallumba estek mind a buprenorfin, mind a nem konjugált naloxon esetében.

Eredmények

Buprenorfin-hidroklorid

Farmakokinetikai paraméter	Arány	Konfidencia-intervallum	Egyéni belüli variabilitás
AUC_{72}	99,74%	95,05-104,66	15%
C_{max}	101,24%	94,10-108,93	23%

Naloxon-hidroklorid-dihidrát

Farmakokinetikai paraméter	Arány	Konfidencia-intervallum	Egyéni belüli variabilitás
AUC_t	90,33%	84,48-96,58	21%
C_{max}	93,77%	84,23-104,39	35%

Biztonságosság: súlyos nem kívánt hatás, vagy haláleset nem történt a vizsgálat folyamán. A teszt- és a referencia-készítmények mind biztonságossági, mint tolerabilitási szempontból hasonlóknak tekinthetők.

A benyújtott vizsgálat értékelése alapján Bulnexo 8 mg/2 mg nyelvvalatti tabletta bioegyenértékű a referencia-gyógyszer Suboxone 8 mg/2 mg nyelvvalatti tablettával.

Biowaiver

A kérelmező biowaiver igényt nyújtott be a Bulnexo márkanévű, 2 mg/0,5 mg buprenorfin- hidroklorid és naloxon-hidroklorid-dihidrát hatóanyagokat tartalmazó készítményre vonatkozóan, hivatkozva a hatályos útmutatóban foglaltakra. Ennek általános biowaiver kritériumai alapján ha a hatóanyagok nemlineáris farmakokinetikát mutatnak az adott dózistartományban, ezen belül is "more than proportional" növekedés tapasztalható a dózisok emelésével, akkor elegendő a bioegyenértőségi vizsgálatot a legnagyobb dózissal elvégezni.

A 8 mg/ 2 mg és 2 mg/0,5 mg hatáserősségű tesztkészítmények ugyanolyan gyártási módszerrel készülnek, ugyanolyan gyártóhelyen, gyártási körülmények között, összetétellel szempontjából vizsgálva pedig teljesülnek a dózisproporcionalitás feltételei mind a hatóanyagokra, mind a segédanyagokra. Az *in vitro* kioldódási profilok is alapján hasonlóak, ezért a biowaiver kérelem a Bulnexo 2 mg/0.5 mg-os szublingvális tablettákra elfogadható.

IV.3 Farmakodinámia

A készítmény hatásmechanizmusa ismert, a hatásmóddal kapcsolatos új vizsgálati eredményt a Kérelmező nem nyújtott be. Az adott típusú beadvány esetében ez elfogadható.

IV.4 Klinikai hatásosság

A bioegyenértékűségi vizsgálaton kívül klinikai hatásosságot közvetlenül igazoló saját eredményt nem nyújtottak be. Ez generikus beadvány esetében elfogadható.

Az indikációs kör megfelel a magyarországi originátorénak (a referens készítményének). A referens készítmény hatásossága jól ismert, generikus készítmény esetén ettől eltérés nem várható.

IV.5 Klinikai biztonságosság

A buprenorfin valamint a naloxon mellékhatás-profilja jól ismert. A generikus készítmény esetében új biztonsági kockázat nem valószínű. Tekintettel arra, hogy a kérelmezett gyógyszer egyenértékűnek tekinthető a referencia-készítménnyel, így klinikai biztonságosságuk is azonosnak tekinthető.

IV.6 Farmakovigilancia

IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása

A kérelmező által benyújtott Farmakovigilancia rendszer összefoglaló a hatályos szabályozásban (az Európai Bizottság 520/2012-es végrehajtási rendelete által) előírt követelményeknek megfelel.

IV.6.2 Kockázatkezelési terv

<i>A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása</i>	
Fontos azonosított kockázatok	• Halálos túlادagolás - Súlyos légzési elégtelenség (a halál oka túlادagoláskor) - Alkalmazása alkoholisták betegeknél vagy delirium tremens esetén • Légzési elégtelenség/légzésdepresszió • Helytelen és/vagy visszaélészerű alkalmazás (intravénás, intranasális, gyermekeknél történő alkalmazás) • Hepatitis, májbetegségek, májelégtelenségben szenvedő betegeknél történő alkalmazás • Függőség • Gyógyszermegvonási szindróma • Terhesség és szoptatás alatt történő alkalmazás (az újszülöttre és a csecsemőre gyakorolt hatások) • Központi idegrendszeri depresszió (beleértve a gépjárművezetéshez szükséges képességekre gyakorolt hatást) • Allergiás reakciók • A buprenorfin/naloxon és a buprenorfin adagolása közti különbségek
Fontos lehetséges kockázatok	• Fejsérülés és fokozott intracranialis nyomás esetén történő alkalmazás • Perifériás ödéma
Hiányzó információ	• 65 évesnél idősebb betegek • 15 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők

Farmakovigilancia terv: a farmakovigilancia tevékenység (mellékhatás-bejelentések gyűjtése és rendszeres szignál-detekció) elegendő a készítmény alkalmazásával összefüggésbe hozható gyógyszerbiztonsági aggályok további jellemzésére, illetve az ezen aggályokkal kapcsolatos farmakovigilancia adatok gyűjtésére.

Kockázatsökkentő intézkedések: rutin intézkedések (pl. a készítmény alkalmazási előírásában, illetve betegtájékoztatójában található utasítások és információk) elegendőek a készítménnyel kapcsolatos gyógyszerbiztonsági aggályok előfordulásának és súlyosságának minimalizálásához. A kockázatsökkentés érdekében meghatározott pontos információk és instrukciók a készítmény kísérőirataiban találhatók.

IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek farmakovigilanciájáról szóló 15/2012. (VIII.22.) EMMI rendelet 9. § (3) bekezdése értelmében az EMA által az európai internetes gyógyszerportálon közzé tett uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése

Generikus beadvány esetén a bioegyenértékűség bizonyítása a követelmény és nem szükséges további hatásbizonyító vizsgálatok elvégzése embereken.

A Bulnexo 2 mg/0,5 mg és Bulnexo 8 mg/2 mg nyelvvalatti tabletta bioegyenértékűségét az originálisnak tekinthető Suboxone 2 mg/0,5 mg és 8 mg/2 mg nyelvvalatti tablettával a kérelmező bizonyította.

Klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély a készítményekre megadható.

V. VÉGSŐ KÖVETKEZTETÉS, A TERÁPIÁS ELŐNY/HÁTRÁNY ÉRTÉKELÉSE ÉS JAVASLAT

V.1 Összefoglalás

A beadvány a buprenorfin és naloxon hatóanyagok generikus készítménye. A kért javallat: az opioid kábítószer-függőség szubsztitúciós kezelése orvosi, szociális és pszichológiai terápia keretében. A naloxon összetevő célja az intravénás visszaélés megakadályozása. A kezelés azoknál a felnőtteknél és 15 évesnél idősebb serdülőknél alkalmazható, akik beleegyeztek függőségük kezelésébe.

A dokumentáció megfelel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005. (XI.18.) EüM rendelet 7.§ (1) bekezdése által előírt követelményeknek. A Bulnexo 2mg/0,5 mg és 8 mg/2 mg nyelvvalatti tablettá bioegyenértékűségét az originálisnak tekinthető Suboxone 2 mg/0,5 mg és 8 mg/2 mg nyelvvalatti tablettával a kérelmező bizonyította. Ezen túl megfelelő átfogó irodalmi áttekintést nyújtott a buprenorfin és naloxon nem-klinikai és klinikai tulajdonságairól. További vizsgálatok elvégzése nem volt szükséges.

A buprenorfin és naloxon hatóanyagokra vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja a készítmény terápiás értékét.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel.

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

V.2 Osztályozás

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható (Sz), valamint a külön jogszabály szerint kábítószerként és pszichotróp anyagnaként minősített gyógyszer (KP).

V.3 Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival

A betegtájékoztató és a címke szövege egyeztetésre került a betegek célcsoportjának képviselőivel az *emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek címkéjéről és betegtájékoztatójáról* szóló 30/2005. (VIII. 2.) EüM rendelet 3. § (4) bekezdése előírásai szerint.

VI. Módosítások: az eredeti eljárás lezárása után tett lépések, amelyek érintik a Nyilvános értékelő jelentés szövegét

Ez a modul az eredeti eljárás befejezése után tett lépésekre vonatkozó információkat tartalmazza.

Tárgy	Iktatószám	A termékinformációt érinti:	Az eljárás megkezdésének kelte	Az eljárás befejezésének kelte	Engedélyezve vagy elutasítva	Értékelő jelentés csatolva: