

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingvaltabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver sublingvaltablett inneholder 2 mg buprenorfin (i form av hydroklorid) og 0,5 mg nalokson (i form av hydrokloriddihydrat).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver sublingvaltablett inneholder 42 mg laktose (som monohydrat)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Sublingvaltablett

Hvite sekskantede bikonvekse tabletter på 6,5 mm, preget med "N2" på den ene siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Substitusjonsbehandling mot avhengighet av opioider innenfor rammen av medisinsk, sosial og psykologisk behandling. Hensikten med komponenten nalokson er å hindre intravenøst misbruk. Behandlingen er beregnet for bruk hos voksne og ungdom over 15 år som har samtykket i å bli behandlet for sin avhengighet.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen må foregå under tilsyn av lege med erfaring innen behandling av opiatavhengighet.

#### *Forholdsregler som må tas før oppstart*

Før behandlingen startes skal det tas hensyn til hvilken type opioidavhengighet (lang- eller korttidsvirkende opioid), hvor lenge det er siden forrige gang opioider ble brukt, og graden av opioidavhengighet. For å unngå å fremkalle abstinenser bør oppstart med buprenorfin/nalokson eller buprenorfin kun foretas når objektive og klare tegn på abstinens kan påvises (vist ved hjelp av f.eks. en poengsum som indikerer mild til moderat abstinens på den validerte COWS-skalaen (Clinical Opioid Withdrawal Scale)).

- For pasienter som er avhengige av heroin eller korttidsvirkende opioider, bør den første dosen av buprenorfin/nalokson tas når tegn på abstinens oppstår, men ikke mindre enn 6 timer siden pasienten sist brukte opioider.
- For pasienter som går på metadon bør den daglige metadondosen reduseres til maksimalt 30 mg/dag før terapi med buprenorfin/nalokson påbegynnes. Den lange halveringstiden til metadon bør tas i betraktning når behandling med buprenorfin/nalokson påbegynnes. Den første dosen med buprenorfin/nalokson bør tas først når tegn på abstinens oppstår, men ikke mindre enn 24 timer etter at pasienten sist brukte metadon. Buprenorfin kan utløse abstinenssymptomer hos pasienter med metadonavhengighet.

#### Dosering

### *Startbehandling (oppstart)*

Anbefalt startdose for voksne og ungdom over 15 år er én til to Suboxone 2 mg/0,5 mg. Ytterligere én til to Suboxone 2 mg/0,5 mg kan gis den første dagen, avhengig av den enkelte pasients behov. Under oppstart av behandlingen anbefales daglig tilsyn av administreringen for å sikre riktig sublingval plassering av dosen og for å observere pasientens respons på behandlingen som en veiledning til effektiv dosetitrering i henhold til klinisk effekt.

### *Dosejustering og vedlikeholdsbehandling*

Etter behandlingsstart på dag én, bør pasienten stabiliseres til en vedlikeholdsdose i løpet av de neste dagene ved gradvis å justere dosen i henhold til den kliniske effekten hos den enkelte pasient. Dosetitrering i trinn på 2-8 mg buprenorfin styres av revurdering av den kliniske og psykologiske statusen til pasienten, og skal ikke overstige en maksimal daglig dose på 24 mg buprenorfin.

### *Mindre enn daglig dosering*

Etter at tilfredsstillende stabilisering er oppnådd kan doseringsfrekvensen reduseres til én dose annenhver dag, tilsvarende to ganger den individuelt titrerte dosen. For eksempel kan en pasient stabilisert for en daglig dose på 8 mg buprenorfin gis 16 mg buprenorfin annenhver dag, og ingen dose på dagene imellom. Hos noen pasienter kan doseringsfrekvensen reduseres til tre ganger i uken (for eksempel mandag, onsdag og fredag) etter at tilfredsstillende stabilisering er oppnådd. Dosen på mandag og onsdag bør være to ganger den individuelt titrerte daglige dosen, og dosen på fredag bør være tre ganger den individuelt titrerte daglige dosen, uten dosering på dagene imellom. Dosen som gis på én enkelt dag skal allikevel ikke overstige 24 mg buprenorfin. Dette regimet kan være upassende for pasienter som har behov for en titrert dose > 8 mg buprenorfin/dag.

### *Medisinsk nedtrapping*

Etter at tilfredsstillende stabilisering er oppnådd kan dosen gradvis reduseres til en lavere vedlikeholdsdose, dersom pasienten samtykker. I enkelte gunstige tilfeller kan behandlingen avbrytes. Tilgjengelige styrker er 2 mg/0,5 mg og 8 mg/2 mg og gjør det mulig å trappe ned dosen. For pasienter som kan trenge en lavere dose buprenorfin kan 0,4 mg buprenorfin brukes. Pasienter bør holdes under tilsyn etter medisinsk nedtrapping grunnet faren for tilbakefall.

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre*

Sikkerhet og effekt av buprenorfin/nalokson hos eldre pasienter over 65 år er ikke fastslått. Ingen doseanbefalinger kan gis.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Leverfunksjonstester og dokumentasjon av status for virushepatitt anbefales før behandlingen startes. Pasienter som tester positivt for virushepatitt, som tar andre legemidler (se pkt. 4.5) og / eller som har eksisterende leverdysfunksjon, har risiko for å fremskynde leverskade. Regelmessig overvåkning av leverfunksjonen anbefales (se pkt. 4.4).

Begge virkestoffene i Suboxone, buprenorfin og nalokson, omdannes i stor grad i leveren, og plasmanivåene for både buprenorfin og nalokson viste seg å være høyere blant pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon. Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på opioid abstinenssyndrom, toksisitet eller overdose forårsaket av økte nivåer av nalokson og/eller buprenorfin. Siden farmakokinetikken til buprenorfin/nalokson kan endres hos pasienter med nedsatt leverfunksjon anbefales lavere startdoser og forsiktig dosetitrering hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Buprenorfin/nalokson er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 5.2).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Endring av dosen buprenorfin/nalokson er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet anbefales ved behandling av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.4 og 5.2).

### Pediatriisk populasjon

Sikkerhet og effekt av buprenorfin/nalokson for barn under 15 år er ikke fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Administrasjonsmåte

Legen må advare pasientene om at sublingval bruk er den eneste effektive og trygge administrasjonsmåten for dette legemidlet (se pkt. 4.4). Tabletten skal plasseres under tungen til den er helt oppløst. Pasienter skal ikke svelge eller konsumere mat eller drikke før tabletten er fullstendig oppløst.

Dosen består av flere Suboxone-tabletter av ulik styrke, som kan tas samtidig eller i to doser, den andre dosen skal da tas like etter at den første dosen er oppløst.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Alvorlig nedsatt lungefunksjon

Alvorlig nedsatt leverfunksjon

Akutt alkoholisme eller *delirium tremens*.

Samtidig administrasjon av opioide antagonist (naltrekson, nalmefen) for behandling av avhengighet av alkohol- eller opioider.

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Feilbruk, misbruk og uhensiktsmessig bruk

Buprenorfin kan feilbrukes eller misbrukes på samme måte som andre opioider, lovlig eller ulovlig. Overdosering, spredning av blodbårne virusinfeksjoner eller lokaliserte og systemiske infeksjoner, respirasjonsdepresjon og leverskade er noen av risikoene ved feilbruk og misbruk. Misbruk av buprenorfin hos andre enn den tiltenkte pasienten utgjør en tilleggstrisiko for at nye stoffavhengige personer tar i bruk buprenorfin som hovednarkotika, og kan forekomme dersom medisinen distribueres for ulovlig bruk fra den aktuelle pasienten selv, eller dersom legemidlet ikke er sikret mot tyveri.

Suboptimal behandling med buprenorfin/nalokson kan føre til at legemidlet misbrukes av pasienten, som igjen kan føre til overdose eller frafall fra behandlingen. En pasient som er underdosert på buprenorfin/nalokson, kan fortsette å motvirke ukontrollerte abstinenssymptomer med å selvmedisinere seg med opioider, alkohol eller andre beroligende midler som benzodiazepiner.

For å minimere risikoen for feilbruk, misbruk og uhensiktsmessig bruk, bør legen ta nødvendige forholdsregler ved foreskriving og utdeling av buprenorfin, slik som å unngå å skrive ut flere doser tidlig i behandlingen, og gjennomføre oppfølgingsbesøk, inkludert klinisk overvåking av pasienten i henhold til pasientens behov.

Kombinasjonen av buprenorfin og nalokson i Suboxone er ment å hindre feilbruk og misbruk av buprenorfin. Intravenøst eller intranasalt misbruk av Suboxone forventes å være mindre sannsynlig enn for kun buprenorfin, siden naloksonet i Suboxone kan fremkalle abstinenser hos pasienter avhengige av heroin, metadon eller andre opioider.

### Respirasjonsdepresjon

En rekke dødsfall som følge av respirasjonsdepresjon har blitt rapportert, spesielt i tilfeller der buprenorfin ble brukt samtidig med benzodiazepiner (se pkt. 4.5) eller når buprenorfin ikke ble brukt i henhold til legens anvisninger. Det har også blitt rapportert om dødsfall i sammenheng med samtidig bruk av buprenorfin og andre beroligende midler som alkohol og andre opioider. Hvis buprenorfin administreres til ikke-opioidavhengige personer som ikke har toleranse overfor opioideffekter, kan potensielt dødelig respirasjonsdepresjon forekomme.

Dette produktet bør brukes med forsiktighet hos pasienter med astma eller nedsatt lungefunksjon (f.eks. kronisk obstruktiv lungesykdom, cor pulmonale, nedsatt respiratorisk reserve, hypoksi, hyperkapni, eksisterende respirasjonsdepresjon eller kyfoskopiose (ryggskjevhet som fører til potensielt pustebesvær)).

Buprenorfin/nalokson kan forårsake alvorlig, muligens dødelig, respirasjonsdepresjon hos barn og ikke-avhengige personer i tilfeller ved utilsiktet eller tilsiktet inntak. Pasienter må advares om å oppbevare blisterpakningen på et trygt sted, og aldri åpne blisterpakningen på forhånd, å oppbevare den utilgjengelig for barn og andre medlemmer av husstanden og å aldri ta medikamentet foran barn. Kontakt lege eller sykehus umiddelbart ved utilsiktet inntak eller mistanke om inntak.

#### CNS-depresjon

Buprenorfin/nalokson kan forårsake søvnlighet, spesielt når det tas sammen med alkohol eller legemidler som virker hemmende på sentralnervesystemet (slik som beroligende midler, sedativa og hypnotika) (se pkt. 4.5).

#### Avhengighet

Buprenorfin er en partiell agonist på  $\mu$  (mu)-opioid-reseptoren og kronisk tilførsel fører til opioidavhengighet. Studier på dyr samt klinisk erfaring har vist at buprenorfin kan føre til avhengighet, men på et lavere nivå enn for en full agonist som for eksempel morfin.

Brå behandlingsstans anbefales ikke da dette kan medføre et forsinket abstinenssymptom.

#### Hepatitt og leverskade

Tilfeller av akutt leverskade har blitt rapportert blant opioidavhengige både i kliniske forsøk og i bivirkningsrapporter etter markedsføring. Spekteret av abnormiteter går fra forbigående asymptomatisk forhøyning av levertransaminaser til rapporterte tilfeller av leversvikt, levernekrose, hepatorenalt syndrom, hepatisk encefalopati og død. I mange tilfeller kan allerede eksisterende mitokondrisk svekkelse (genetisk sykdom, abnormiteter i leverenzymmer, infeksjoner med hepatitt B- eller hepatitt C-virus, alkoholmisbruk, anoreksi, samtidig bruk av andre potensielt levertoksiske legemidler) og kronisk sprøytebruk ha en forårsakende eller medvirkende rolle. Disse underliggende faktorer må tas i betraktning før buprenorfin/nalokson skrives ut, og under behandling. Når det foreligger mistanke om en leverreaksjon er ytterligere biologisk og etiologisk evaluering nødvendig. Avhengig av resultatene av undersøkelsene kan legemidlet seponeres forsiktig slik at man unngår abstinenssymptomer, og for å forhindre tilbakefall til illegale rusmidler. Dersom behandlingen fortsettes bør leverfunksjonen overvåkes nøye.

#### Fremkalling av opioid abstinenssyndrom

Når behandling med buprenorfin/nalokson påbegynnes må legen være oppmerksom på den delvise agonistiske profilen til buprenorfin og at dette kan fremkalle abstinens hos opioidavhengige pasienter, spesielt dersom det gis mindre enn 6 timer etter forrige bruk av heroin eller andre korttidsvirkende opioider, eller dersom det gis mindre enn 24 timer etter siste metadondose. Pasienter bør overvåkes nøye under overgangsperioden fra buprenorfin eller metadon til buprenorfin/nalokson, ettersom abstinenssymptomer har blitt rapportert. For å unngå å utløse abstinens bør oppstart med buprenorfin/nalokson foretas når objektive tegn på abstinens er tydelige (se pkt. 4.2).

Abstinenssymptomer kan også være forbundet med suboptimal dosering.

#### Nedsatt leverfunksjon

Effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken for buprenorfin og nalokson ble evaluert i en studie utført etter markedsføring. Siden både buprenorfin og nalokson gjennomgår omfattende omdanning, fant man at plasmanivåene var høyere for både buprenorfin og nalokson hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon etter administrasjon av enkeltdose. Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på opioid abstinenssyndrom, toksisitet eller overdose forårsaket av økte nivåer av nalokson og/eller buprenorfin. Suboxone sublingvale tabletter bør brukes med

forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Se pkt. 4.3 og 5.2). Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er bruk av buprenorfin/nalokson kontraindisert.

#### Nedsatt nyrefunksjon

Renal eliminasjon kan forlenges siden 30 % av den administrerte dosen skilles ut gjennom nyrene. Metabolitter av buprenorfin akkumuleres hos pasienter med nyresvikt. Forsiktighet anbefales ved behandling av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.2 og 5.2).

#### Bruk hos ungdom (15 - < 18 år)

På grunn av manglende data for ungdom (15 - < 18 år), bør pasienter i denne aldersgruppen overvåkes enda nøyer under behandlingen.

#### CYP 3A-hemmere

Legemidler som hemmer enzymet CYP3A4 kan føre til økt konsentrasjon av buprenorfin. Dosereduksjon av buprenorfin/nalokson kan være nødvendig. Pasienter som allerede behandles med CYP3A4-hemmere bør få dosen av buprenorfin/nalokson nøye titrert siden en redusert dose kan være tilstrekkelig for disse pasientene (se pkt. 4.5).

#### Generelle advarsler som er relevante ved administrasjon av opioider

Opioider kan gi ortostatisk hypotensjon hos oppegående pasienter.

Opioider skal brukes med forsiktighet hos pasienter med hodeskade, intrakranielle skader, ved andre omstendigheter hvor cerebrospinaltrykket kan øke eller som tidligere har hatt krampeanfallet, da opioider kan øke trykket i cerebrospinalvæsken og forårsake krampeanfallet.

Opioider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med hypotensjon, prostatahypertrofi eller urinveisstenose.

Opioidindusert miose, endringer i bevissthetsnivået eller endringer i oppfatningen av smerte som et symptom på sykdom kan forstyrre pasientevaluering eller skjule diagnosen eller det kliniske forløpet av samtidig sykdom.

Opioider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med myksødem, hypotyreose eller binyrebarkinsuffisiens (f.eks. Addisons sykdom).

Opioider har vist å øke trykket i galleblæren, og bør brukes med forsiktighet hos pasienter med dysfunksjon i gallegangene.

Opioider bør gis med forsiktighet til eldre eller svekkede pasienter.

Samtidig bruk av MAO-hemmere kan føre til at opioidene får overdreven effekt, basert på erfaring med morfin (se pkt. 4.5).

Suboxone inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Suboxone bør ikke tas sammen med:

- alkoholholdige drikker eller legemidler som inneholder alkohol, da alkohol øker den sedative effekten av buprenorfin (se pkt. 4.7).

Suboxone bør brukes med forsiktighet når det brukes samtidig med:

- benzodiazepiner: Denne kombinasjonen kan være dødelig grunnet respirasjonsdepresjon via sentralnervesystemet. Doseringen må derfor være begrenset, og denne kombinasjonen må unngås dersom det er fare for misbruk. Pasienter bør gjøres oppmerksom på at det er ekstremt farlig å selvmedisinere ikke-forskrevne benzodiazepiner samtidig med bruk av dette produktet, og de bør også advares om kun å bruke benzodiazepiner samtidig med dette produktet i samsvar med legen (se pkt. 4.4).
- andre legemidler som virker hemmende på sentralnervesystemet, andre opioidderivater (f. eks metadon, analgetika og antitussiva), enkelte antidepressiva, beroligende H<sub>1</sub>-reseptorantagonister, barbiturater, andre anxiolytika enn benzodiazepiner, neuroleptika og klonidin og beslektede substanser: slike kombinasjoner øker hemmingen av sentralnervesystemet. Det reduserte nivået av årvåkenhet kan gjøre bilkjøring og bruk av maskiner farlige.
- I tillegg kan tilstrekkelig analgesi være vanskelig å oppnå ved administrering en fullstendig opioidagonist til pasienter som får buprenorfin/nalokson. Derfor finnes det en potensiell mulighet for overdose med en fullstendig agonist, spesielt ved forsøk på å overvinne den partielle agonisteffekten av buprenorfin, eller når plasmanivået av buprenorfin avtar.
- naltrekson og nalmefen er opioidantagonister som kan blokkere de farmakologiske effektene av buprenorfin. Samtidig administrasjon ved behandling med buprenorfin/nalokson er kontraindisert på grunn av den potensielle farlige interaksjonen som plutselig kan utløse langvarige og intense opioidabstinenssymptomer (se pkt. 4.3).
- CYP3A4-hemmere: en interaksjonsstudie med buprenorfin og ketokonazol (en potent hemmer av CYP3A4) viste økt C<sub>max</sub> og AUC (arealet under kurven) av buprenorfin (henholdsvis ca. 50 % og 70 %), og i mindre grad, av norbuprenorfin. Pasienter som får Suboxone skal overvåkes nøye, og kan behøve reduksjon av dosen hvis den kombineres med potente CYP3A4-hemmere (f. eks proteasehemmere som ritonavir, nelfinavir eller indinavir, eller azol-antimykotika slik som ketokonazol eller itrakonazol, makrolidantibiotika).
- CYP3A4-induktorer: Samtidig bruk av CYP3A4-induktorer og buprenorfin kan redusere plasmakonsentrasjonen av buprenorfin, noe som potensielt kan føre til suboptimal behandling av opioidavhengighet med buprenorfin. Det anbefales at pasienter som får buprenorfin/nalokson bør overvåkes nøye dersom induktorer (f.eks. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, rifampicin) gis samtidig. Det kan være nødvendig å justere buprenorfindosen eller dosen med CYP3A4-induktorer tilsvarende.
- samtidig bruk av MAO-hemmere kan føre til at opioidene får overdreven effekt, basert på erfaring med morfin.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelig data om bruk av Suboxone blant gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent.

Mot slutten av svangerskapet kan buprenorfin indusere respirasjonsdepresjon hos det nyfødte barnet selv etter kort tids bruk. Langvarig bruk av buprenorfin i løpet av de siste tre månedene av svangerskapet kan forårsake abstinenssymptomer hos det nyfødte barnet (f.eks. hypertoni, neonatal tremor, neonatal uro, myoklonus eller kramper). Syndromet er vanligvis forsinket i flere timer til flere dager etter fødselen.

På grunn av den lange halveringstiden til buprenorfin bør det vurderes neonatal overvåking i flere dager mot slutten av svangerskapet for å forebygge risiko for respirasjonsdepresjon eller abstinenssymptomer hos nyfødte.

Videre bør bruken av buprenorfin/nalokson under svangerskapet vurderes av lege. Buprenorfin/nalokson bør bare brukes under svangerskapet hvis den potensielle fordelene oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

#### Amming

Det er ukjent om nalokson blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Buprenorfin og dets metabolitter utskilles i morsmelk. Under studier på rotter ble det funnet at buprenorfin hemmer melkedannelse. Derfor skal amming opphøre under behandling med Suboxone.

#### Fertilitet

Dyrestudier har vist en reduksjon i kvinnelig fertilitet ved høye doser (systemisk eksponering > 2,4 ganger human eksponering ved maksimal anbefalt dose på 24 mg buprenorfin, basert på AUC). Se pkt. 5.3.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Buprenorfin/nalokson har liten til moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner når det gis til opioidavhengige pasienter. Dette produktet kan forårsake døsighet, svimmelhet eller nedsatt tenkeevne, spesielt under behandlingsstart og ved dosejustering. Dersom det tas sammen med alkohol eller legemidler som virker hemmende på sentralnervesystemet, vil effekten trolig være tydeligere (se pkt. 4.4 og 4.5).

Pasienter bør advares mot å kjøre eller bruke farlige maskiner i tilfelle buprenorfin/nalokson påvirker evnen til å utføre slike aktiviteter (se pkt. 4.4 og 4.5).

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De oftest rapporterte behandlingsrelaterte bivirkninger som er rapportert i løpet av pivotale kliniske utprøvinger er forstoppelse og symptomer ofte forbundet med seponering (dvs. søvnløshet, hodepine, kvalme, hyperhidrose og smerte). Enkelte rapporter om anfall, brekninger, diaré, og forhøyede leverfunksjonsprøver ble ansett som alvorlige.

#### Tabell over bivirkninger

Tabell 1 oppsummerer bivirkningene rapportert fra pivotale kliniske utprøvinger, der 342 av 472 pasienter (72,5 %) meldte om bivirkninger samt bivirkninger rapportert etter markedsføring.

Hyppigheten av mulige bivirkninger angitt nedenfor er definert på følgende måte: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

**Tabell 1: Behandlingsrelaterte bivirkninger rapportert i kliniske utprøvinger av buprenorfin/nalokson samt etter markedsføring**

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>		Influensa Infeksjon Faryngitt Rhinitt	Urinveisinfeksjon Vaginal infeksjon	
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>			Anemi Leukocytose	



			Leukopeni Lymfadenopati Trombocytopeni	
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>			Overfølsomhet	Anafylaktisk sjokk
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>			Redusert appetitt Hyperglykemi Hyperlipidemi Hypoglykemi	
<i>Psykiatriske lidelser</i>	Søvnløshet	Angst Depresjon Redusert libido Nervøsitet Unormale tanker	Unormale drømmer Agitasjon Apati Depersonalisering Narkotikaavhengighet Euforisk sinnsstemning Fiendtlighet	Hallusinasjon
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Hodepine	Migrene Svimmelhet Hypertoni Parestesi Somnolens	Hukommelsestap Hyperkinesi Anfall Taleforstyrrelser Skjelving	Hepatisk encefalopati Synkope
<i>Øyesykdommer</i>		Amblyopi Lakrimal lidelse	Konjunktivitt Miose	
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>				Vertigo
<i>Hjertesykdommer</i>			Angina pectoris Bradykardi Hjerteinfarkt Palpitasjoner Takykardi	
<i>Karsykdommer</i>		Hypertensjon Vasodilatasjon	Hypotensjon	Ortostatisk hypotensjon
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>		Hoste	Astma Dyspné Gjesping	Bronkospasmer Respirasjonsdepresjon
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Forstoppelse Kvalme	Abdominalsmerter Diaré Dyspepsi Flatulens Oppkast	Munnsår Misfarget tunge	
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>				Hepatitt Akutt hepatitt Gulsott Hepatisk nekrose Hepatorenalt syndrom
<i>Hud-og underhudssykdommer</i>	Hyperhidrose	Kløe Utslett Urtikaria	Akne Alopeci Eksfoliativ dermatitt Tørr hud Knuter i huden	Angioødem
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og</i>		Ryggsmarter Artralgi	Artritt	

<i>skjelett</i>		Muskelkramper Myalgi		
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>		Unormal urin	Albuminuri Dysuri Hematuri Nyresten Urinretensjon	
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>		Erekttil dysfunksjon	Amenoré Ejakulasjonslidelse Menoragi Metroragi	
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Abstinenssyndrom	Asteni Brystmerter Frysninger Pyreksi Malaise Smerte Perifer ødem	Hypotermi	Neonatalt abstinenssyndrom (se pkt. 4.6)
<i>Undersøkelser</i>		Unormal leverfunksjonstest Vektreduksjon	Økt blodkreatinin	Økning i transaminaser
<i>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</i>		Skade	Heteslag	

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I tilfeller med intravenøs misbruk av narkotika kan noen rapporterte bivirkninger tilskrives selve misbruket og ikke legemidlet og disse inkluderer lokale reaksjoner, iblant septiske (abscess, cellulitt), og potensielt alvorlig akutt hepatitt og andre akutte infeksjoner, som lungebetennelse, endokarditt (se pkt. 4.4).

Hos pasienter med betydelig narkotikaavhengighet, kan begynnende behandling med buprenorfin føre til abstinenssyndromer lignende de som forbindes med nalokson (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via **det nasjonale meldeystemet som beskrevet i Vedlegg V.**

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer

Respirasjonsdepresjon som et resultat av hemming av sentralnervesystemet, er det viktigste symptomet som krever inngrep i tilfelle overdose, fordi det kan føre til respirasjonsstans og død. Tegn på overdose inkluderer også søvnighet, amblyopi, miose, hypotensjon, kvalme, oppkast og/eller taleforstyrrelser.

### Behandling

Generelle støttende tiltak bør iverksettes, inkludert nøye overvåking av pasientens respiratoriske og kardiaale status. Symptomatisk behandling av respirasjonsdepresjon og standard intensive behandlingstiltak bør iverksettes. Åpne luftveier og assistert eller kontrollert pusting må sikres. Pasienten bør overføres til et område der fullstendige gjenopplivingsfasiliteter er tilgjengelig.

Hvis pasienten kaster opp må man sørge for å hindre at oppkastet aspireres.

Bruk av en opioid antagonist (dvs. nalokson) anbefales, til tross for den beskjedne effekten stoffet har i reversering av luftveissymptomene til buprenorfin sammenlignet med dets effekt på opioider som er fulle agonister.

Hvis nalokson brukes, bør den lange virkningstiden til buprenorfin tas hensyn til ved bestemmelse av varighet på medisinsk behandling og overvåkning for å reversere effektene av en overdose. Nalokson kan fjernes raskere enn buprenorfin, noe som muliggjør at tidligere kontrollerte symptomer på buprenorfinoverdose kommer tilbake, så det kan være nødvendig med en kontinuerlig infusjon. Hvis infusjon ikke er mulig, kan det være nødvendig med gjentatt dosering med nalokson. Innledende doser av nalokson kan være opp til 2 mg og gjentas hvert 2.–3. minutt frem til det oppnås ønsket respons, men startdosen må ikke overskride 10 mg. Pågående intravenøs infusjonshastighet skal titreres i henhold til pasientens respons.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre legemidler med virkning på nervesystemet, legemidler ved opioidavhengighet, ATC-kode: N07BC51.

#### Virkningsmekanisme

Buprenorfin er en opioid partiell agonist/antagonist som binder seg til  $\mu$  og  $\kappa$  (kappa) opioidreseptorer i hjernen. Preparatets aktivitet i opioid vedlikeholdsbehandling tilskrives sakte reversible egenskaper med  $\mu$ -opioid reseptorer som over en lengre periode kan redusere avhengige pasienters behov for narkotika.

Maksimal effekt av opioide agonister ble observert i kliniske farmakologistudier av opioidavhengige personer.

Nalokson er en antagonist til  $\mu$ -opioidreseptorer. Når det gis oralt eller sublingvalt i vanlige doser til pasienter som opplever opioidabstinenser viser nalokson lite eller ingen farmakologisk effekt på grunn av dets nesten fullstendige first-pass metabolisme. *Men* når det gis intravenøst til opioidavhengige personer forårsaker nalokson i Suboxone betydelige opioidantagonistiske effekter og opioidabstinenser, og hindrer derfor intravenøst misbruk.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhetsdata for buprenorfin/nalokson er primært hentet fra en ettårig klinisk studie som omfatter en 4-ukers randomisert dobbeltblind sammenlikning av buprenorfin/nalokson, buprenorfin og placebo etterfulgt av en 48 ukers sikkerhetsstudie av buprenorfin/nalokson. I denne studien ble 326 heroinavhengige pasienter tilfeldig gitt enten 16 mg buprenorfin/nalokson per dag, 16 mg buprenorfin per dag, eller placebo. For pasienter randomisert til en av de aktive behandlingene, begynte dosering med 8 mg buprenorfin på dag 1, etterfulgt av 16 mg (to 8 mg) av buprenorfin på dag 2. På dag 3 ble de som var randomisert til å motta buprenorfin/nalokson byttet til kombinasjonstabletten. Pasientene ble fulgt opp daglig på klinikken (mandag til fredag) for dosering og effektvurderinger. Ta-hjemme-doser ble gitt for helgene. Studiens primære sammenlikning var å vurdere effekten av buprenorfin og buprenorfin / nalokson individuelt mot placebo. Andelen av de urinprøvene som ble tatt tre ganger i uken og som var negative for opioider annet enn studieopioider, var statistisk høyere for både buprenorfin/nalokson kontra placebo ( $p < 0,0001$ ) og buprenorfin kontra placebo ( $p < 0,0001$ ).

I en dobbeltblind, dobbeldummy, parallellgruppestudie som sammenlignet buprenorfin etanoløsning med en fullt agonistisk aktiv kontroll ble 162 studieobjekter randomisert til å motta den etanoliske

sublingvale løsningen av buprenorfin i doser på 8 mg/dag (en dose som er sammenlignbar med en daglig dose av 12 mg buprenorfin/nalokson), eller to relativt lave doser aktiv kontroll, en av disse var nok til å fungere som et alternativ til placebo, i løpet av en 3 til 10 dagers oppstartsfase, en 16-ukers vedlikeholdsfase og en 7-ukers avrusningsfase. Buprenorfin ble titrert til vedlikeholdsdose ved dag 3, og aktive kontroldoser ble titrert mer gradvis. Basert på andelen pasienter som fortsatte behandling og andelen urinprøver som ble tatt tre ganger i uken og som var negative for opioider annet enn studieopioider, viste buprenorfin seg mer effektivt enn den lave kontroldosen når det gjaldt å beholde heroinavhengige pasienter i behandling og redusere deres bruk av opioider under behandling. Effektiviteten av buprenorfin, 8 mg per dag, lignet den som ble vist for den moderate aktive kontroldosen, men ekvivalens ble ikke påvist.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Buprenorfin

#### *Absorpsjon*

Når buprenorfin tas oralt gjennomgår det first-pass metabolisme med N-dealkylering og glukuronidering i tynntarmen og leveren. Oral bruk av dette legemidlet er derfor ikke hensiktsmessig.

Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås 90 minutter etter at medisinen gis sublingvalt. Plasmanivåer av buprenorfin økte ved sublingval dose av buprenorfin/nalokson. Buprenorfinets  $C_{\max}$  og AUC økte med økningen i dose (i størrelsesorden 4-16 mg), selv om økningen ikke var doseproporsjonal.

Farmakokinetisk parameter	Suboxone 4 mg	Suboxone 8 mg	Suboxone 16 mg
$C_{\max}$ ng/ml	1,84 (39)	3,0 (51)	5,95 (38)
AUC <sub>0-48</sub> time ng/ml	12,52 (35)	20,22 (43)	34,89 (33)

#### *Distribusjon*

Absorpsjonen av buprenorfin etterfølges av en hurtig distribusjonsfase (distribusjonen har en halveringstid på 2 til 5 timer).

#### *Biotransformasjon og eliminasjon*

Buprenorfin metaboliseres av 14-N-dealkylering og glukuronidering av det overordnede molekylet og den dealkylerte metabolitten. Kliniske data bekrefter at CYP3A4 er ansvarlig for N-dealkylering av buprenorfin. N-dealkylbuprenorfin er en  $\mu$ -opioidagonist med svak egenaktivitet.

Eliminering av buprenorfin er bi- eller tri-eksponensiell, og har en gjennomsnittlig halveringstid fra plasma på 32 timer.

Buprenorfin elimineres i avføringen ved biliær ekskresjon av de glukuroniderte metabolittene (70 %), resten elimineres i urinen.

### Nalokson

#### *Absorpsjon og distribusjon*

Etter at det gis intravenøst distribueres nalokson raskt (halveringstid for distribusjon ~ 4 minutter). Etter at det gis oralt er nalokson knapt detekterbart i plasma; etterfulgt sublingval administrasjon av buprenorfin/nalokson er konsentrasjonene av nalokson i plasma lav og reduseres raskt.

#### *Biotransformasjon*

Legemidlet metaboliseres i leveren, primært ved glukuronidering, og skilles ut gjennom urinen. Nalokson har en gjennomsnittlig halveringstid fra plasma på 1,2 timer.

## Spesielle pasientgrupper

### *Eldre*

Ingen farmakokinetiske data for eldre pasienter er tilgjengelig.

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Renal eliminasjon spiller en relativt liten rolle (~ 30 %) i total clearance av buprenorfin/nalokson. Ingen endring av dose basert på nyrefunksjonen er nødvendig, men forsiktighet anbefales når pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon behandles (se pkt. 4.3).

### *Nedsatt leverfunksjon*

Effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken for buprenorfin og nalokson ble evaluert i en studie utført etter markedsføring.

Tabell 3 oppsummerer resultatene fra en klinisk studie der eksponering etter administrasjon av en enkelt dose med Suboxone 2,0/0,5 mg (buprenorfin/nalokson) sublingviale tablett ble fastslått hos friske personer samt hos personer med nedsatt leverfunksjon.

<b>Tabell 3. Effekt av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetiske parametere for buprenorfin og nalokson etter administrasjon av SUBOXONE (endring sammenlignet med friske personer)</b>			
<b>PK-parameter</b>	<b>Lettere nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Klasse A) (n=9)</b>	<b>Moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Klasse B) (n=8)</b>	<b>Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Klasse C) (n=8)</b>
<b>Buprenorfin</b>			
C <sub>max</sub>	1.2 ganger økning	1.1 ganger økning	1.7 ganger økning
AUC <sub>last</sub>	Ligner kontrollgruppe	1.6 ganger økning	2.8 ganger økning
<b>Nalokson</b>			
C <sub>max</sub>	Ligner kontrollgruppe	2.7 ganger økning	11.3 ganger økning
AUC <sub>last</sub>	0.2 ganger lavere	3.2 ganger økning	14.0 ganger økning

Generelt økte plasmaeksponering for buprenorfins ca. 3 ganger hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, mens plasmaeksponering for nalokson økte 14 ganger ved alvorlig nedsatt leverfunksjon.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Kombinasjonen av buprenorfin og nalokson har blitt undersøkt i akutte og gjentatte dosetoksitetsstudier (opp til 90 dager på rotter) hos dyr. Ingen synergistisk økning av toksisitet har blitt observert. Bivirkninger var basert på den kjente farmakologiske virkningen av opioid agonistisk og/eller antagonistiske stoffer.

Kombinasjonen (4:1) av buprenorfinhydroklorid og naloksonhydroklorid var ikke mutagent i en bakteriell mutasjonsundersøkelse (Ames-test), og var ikke klastogent i en *in vitro* cytogenetisk analyse i humane lymfocytter eller en intravenøs mikronukleustest hos rotter.

Reproduksjonsstudier med buprenorfin og nalokson (ratio 1:1) gitt peroralt indikerte at embryodødelighet forekom hos rotter ved tilstedeværelse av maternal toksisitet ved alle doser. Den laveste undersøkte dosen representerte eksponeringsrater av 1x maksimal human terapeutisk dose for buprenorfin og 5x maksimal terapeutisk dose for nalokson regnet som mg/m<sup>2</sup>. Ingen utviklingsmessig toksisitet ble observert i kaniner ved maternalt toksiske doser. Videre har ingen teratogenitet blitt observert hos rotter eller kaniner. Det har ikke blitt utført noe peri-postnalt studie med buprenorfin/nalokson, men maternal peroral buprenorfin gitt i høye doser under svangerskap og diegiving resulterte i vanskelig fødsel (kanskje som et resultat av den sedative effekten til buprenorfin), høy neonatal dødelighet, og en noe forsinket utvikling av noen nevrologiske funksjoner (underlagskorrigering refleks og skrekkeaksjon) hos nyfødte rotter.

Daglig administrasjon av buprenorfin hos rotter gav, ved doser på 500 ppm eller mer, en reduksjon i fertilitet vist ved reduserte unnfangelsesrater blant hunnkjønn. En daglig dose på 100 ppm (beregnet eksponering for buprenorfin var ca 2,4x human dose på 24 mg basert på AUC, plasmanivået av nalokson var under deteksjonsgrensen hos rotter) hadde ingen negativ effekt på fertilitet hos hunkjønn.

En karsinogenitetsstudie med buprenorfin/nalokson ble utført på rotter ved doser på 7, 30 og 120 mg/kg/dag, med estimert eksponeringsrate på 3 til 75 ganger human daglig sublingval dose på 16 mg regnet som mg/m<sup>2</sup>. Statistisk signifikant økning i forekomsten av godartede testikkelinterstitielle (Leydigs) celleadenomer ble observert i alle doseringsgrupper.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Laktosemonohydrat  
Mannitol  
Maisstivelse  
Povidon K 30  
Sitronsyre vannfri  
Natriumsitrat  
Magnesiumstearat  
Acesulfamkalium  
Naturlig smak av sitron og lime

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

7 tabletter i blisterpakninger Papir/Aluminium/Nylon/Aluminium/PVC.

28 tabletter i blisterpakninger Papir/Aluminium/Nylon/Aluminium/PVC.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

#### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Indivior UK Limited  
103-105 Bath Road  
Slough  
Berkshire  
SL1 3UH  
Storbritannia

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/06/359/001  
EU/1/06/359/002

#### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. september 2006  
Dato for siste fornyelse: 26. september 2011

#### **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Suboxone 8 mg/2 mg sublingvaltabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver sublingvaltablett inneholder 8 mg buprenorfin (i form av hydroklorid) og 2 mg nalokson (i form av hydrokloriddihydrat).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver sublingvaltablett inneholder 168 mg laktose (som monohydrat)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Sublingvaltablett

Hvite sekskantede bikonvekse tabletter på 11 mm, preget med "N8" på den ene siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Substitusjonsbehandling mot avhengighet av opioider innenfor rammen av medisinsk, sosial og psykologisk behandling. Hensikten med komponenten nalokson er å hindre intravenøst misbruk. Behandlingen er beregnet for bruk hos voksne og ungdom over 15 år som har samtykket i å bli behandlet for sin avhengighet.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen må foregå under tilsyn av lege med erfaring innen behandling av opiatavhengighet.

#### *Forholdsregler som må tas før oppstart*

Før behandlingen startes skal det tas hensyn til hvilken type opioidavhengighet (lang- eller korttidsvirkende opioid), hvor lenge det er siden forrige gang opioider ble brukt, og graden av opioidavhengighet. For å unngå å fremkalle abstinenser bør oppstart med buprenorfin/nalokson eller buprenorfin kun foretas når objektive og klare tegn på abstinens kan påvises (vist ved hjelp av f.eks. en poengsum som indikerer mild til moderat abstinens på den validerte COWS-skalaen (Clinical Opioid Withdrawal Scale)).

- For pasienter som er avhengige av heroin eller korttidsvirkende opioider, bør den første dosen av buprenorfin/nalokson tas når tegn på abstinens oppstår, men ikke mindre enn 6 timer siden pasienten sist brukte opioider.
- For pasienter som går på metadon bør den daglige metadondosen reduseres til maksimalt 30 mg/dag før terapi med buprenorfin/nalokson påbegynnes. Den lange halveringstiden til metadon bør tas i betraktning når behandling med buprenorfin/nalokson påbegynnes. Den første dosen med buprenorfin/nalokson bør tas først når tegn på abstinens oppstår, men ikke mindre enn 24 timer etter at pasienten sist brukte metadon. Buprenorfin kan utløse abstinenssymptomer hos pasienter med metadonavhengighet.

#### Dosering



### *Startbehandling (oppstart)*

Anbefalt startdose for voksne og ungdom over 15 år er én til to Suboxone 2 mg/0,5 mg. Ytterligere én til to Suboxone 2 mg/0,5 mg kan gis den første dagen, avhengig av den enkelte pasients behov. Under oppstart av behandlingen anbefales daglig tilsyn av administreringen for å sikre riktig sublingval plassering av dosen og for å observere pasientens respons på behandlingen som en veiledning til effektiv dosetitrering i henhold til klinisk effekt.

### *Dosejustering og vedlikeholdsbehandling*

Etter behandlingsstart på dag én, bør pasienten stabiliseres til en vedlikeholdsdose i løpet av de neste dagene ved gradvis å justere dosen i henhold til den kliniske effekten hos den enkelte pasient. Dosetitrering i trinn på 2-8 mg buprenorfin styres av revurdering av den kliniske og psykologiske statusen til pasienten, og skal ikke overstige en maksimal daglig dose på 24 mg buprenorfin.

### *Mindre enn daglig dosering*

Etter at tilfredsstillende stabilisering er oppnådd kan doseringsfrekvensen reduseres til én dose annenhver dag, tilsvarende to ganger den individuelt titrerte dosen. For eksempel kan en pasient stabilisert for en daglig dose på 8 mg buprenorfin gis 16 mg buprenorfin annenhver dag, og ingen dose på dagene imellom. Hos noen pasienter kan doseringsfrekvensen reduseres til tre ganger i uken (for eksempel mandag, onsdag og fredag) etter at tilfredsstillende stabilisering er oppnådd. Dosen på mandag og onsdag bør være to ganger den individuelt titrerte daglige dosen, og dosen på fredag bør være tre ganger den individuelt titrerte daglige dosen, uten dosering på dagene imellom. Dosen som gis på én enkelt dag skal allikevel ikke overstige 24 mg buprenorfin. Dette regimet kan være upassende for pasienter som har behov for en titrert dose > 8 mg buprenorfin/dag.

### *Medisinsk nedtrapping*

Etter at tilfredsstillende stabilisering er oppnådd kan dosen gradvis reduseres til en lavere vedlikeholdsdose, dersom pasienten samtykker. I enkelte gunstige tilfeller kan behandlingen avbrytes. Tilgjengelige styrker er 2 mg/0,5 mg og 8 mg/2 mg og gjør det mulig å trappe ned dosen. For pasienter som kan trenge en lavere dose buprenorfin kan 0,4 mg buprenorfin brukes. Pasienter bør holdes under tilsyn etter medisinsk nedtrapping grunnet faren for tilbakefall.

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre*

Sikkerhet og effekt av buprenorfin/nalokson hos eldre pasienter over 65 år er ikke fastslått. Ingen doseanbefalinger kan gis.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Leverfunksjonstester og dokumentasjon av status for virushepatitt anbefales før behandlingen startes. Pasienter som tester positivt for virushepatitt, som tar andre legemidler (se pkt. 4.5) og / eller som har eksisterende leverdysfunksjon, har risiko for å fremskynde leverskade. Regelmessig overvåkning av leverfunksjonen anbefales (se pkt. 4.4).

Begge virkestoffene i Suboxone omdannes i stor grad i leveren, og plasmanivåene for både buprenorfin og nalokson forventes å være høyere blant pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon. Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på opioid abstinenssyndrom, toksisitet eller overdose forårsaket av økte nivåer av nalokson og/eller buprenorfin.

Siden farmakokinetikken til buprenorfin/nalokson kan endres hos pasienter med nedsatt leverfunksjon anbefales lavere startdoser og forsiktig dosetitrering hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Buprenorfin/nalokson er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 5.2).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Endring av dosen buprenorfin/nalokson er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet anbefales ved behandling av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.4 og 5.2).

### Pediatriisk populasjon

Sikkerhet og effekt av buprenorfin/nalokson for barn under 15 år er ikke fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Administrasjonsmåte

Legen må advare pasientene om at sublingval bruk er den eneste effektive og trygge administrasjonsmåten for dette legemidlet (se pkt. 4.4). Tabletten skal plasseres under tungen til den er helt oppløst. Pasienter skal ikke svelge eller konsumere mat eller drikke før tabletten er fullstendig oppløst.

Dosen består av flere Suboxone-tabletter av ulik styrke, som kan tas samtidig eller i to doser, den andre dosen skal da tas like etter at den første dosen er oppløst.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Alvorlig nedsatt lungefunksjon

Alvorlig nedsatt leverfunksjon

Akutt alkoholisme eller *delirium tremens*.

Samtidig administrasjon av opioide antagonist (naltrekson, nalmeften) for behandling av avhengighet av alkohol- eller opioider.

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Feilbruk, misbruk og uhensiktsmessig bruk

Buprenorfin kan feilbrukes eller misbrukes på samme måte som andre opioider, lovlig eller ulovlig. Overdosering, spredning av blodbårne virusinfeksjoner eller lokaliserte og systemiske infeksjoner, respirasjonsdepresjon og leverskade er noen av risikoene ved feilbruk og misbruk. Misbruk av buprenorfin hos andre enn den tiltenkte pasienten utgjør en tilleggsrisiko for at nye stoffavhengige personer tar i bruk buprenorfin som hovednarkotika, og kan forekomme dersom medisinen distribueres for ulovlig bruk fra den aktuelle pasienten selv, eller dersom legemidlet ikke er sikret mot tyveri.

Suboptimal behandling med buprenorfin/nalokson kan føre til at legemidlet misbrukes av pasienten, som igjen kan føre til overdose eller frafall fra behandlingen. En pasient som er underdosert på buprenorfin/nalokson, kan fortsette å motvirke ukontrollerte abstinenssymptomer med å selvmedisinere seg med opioider, alkohol eller andre beroligende midler som benzodiazepiner.

For å minimere risikoen for feilbruk, misbruk og uhensiktsmessig bruk, bør legen ta nødvendige forholdsregler ved foreskriving og utdeling av buprenorfin, slik som å unngå å skrive ut flere doser tidlig i behandlingen, og gjennomføre oppfølgingsbesøk, inkludert klinisk overvåking av pasienten i henhold til pasientens behov.

Kombinasjonen av buprenorfin og nalokson i Suboxone er ment å hindre feilbruk og misbruk av buprenorfin. Intravenøst eller intranasalt misbruk av Suboxone forventes å være mindre sannsynlig enn for kun buprenorfin, siden naloksonet i Suboxone kan fremkalle abstinenser hos pasienter avhengige av heroin, metadon eller andre opioider.

### Respirasjonsdepresjon

En rekke dødsfall som følge av respirasjonsdepresjon har blitt rapportert, spesielt i tilfeller der buprenorfin ble brukt samtidig med benzodiazepiner (se pkt. 4.5) eller når buprenorfin ikke ble brukt i henhold til legens anvisninger. Det har også blitt rapportert om dødsfall i sammenheng med samtidig bruk av buprenorfin og andre beroligende midler som alkohol og andre opioider. Hvis buprenorfin administreres til ikke-opioidavhengige personer som ikke har toleranse overfor opioideffekter, kan potensielt dødelig respirasjonsdepresjon forekomme.

Dette produktet bør brukes med forsiktighet hos pasienter med astma eller nedsatt lungefunksjon (f.eks. kronisk obstruktiv lungesykdom, cor pulmonale, nedsatt respiratorisk reserve, hypoksi, hyperkapni, eksisterende respirasjonsdepresjon eller kyfoskopiose (ryggskjevhet som fører til potensielt pustebesvær)).

Buprenorfin/nalokson kan forårsake alvorlig, muligens dødelig, respirasjonsdepresjon hos barn og ikke-avhengige personer i tilfeller ved utilsiktet eller tilsiktet inntak. Pasienter må advares om å oppbevare blisterpakningen på et trygt sted, og aldri åpne blisterpakningen på forhånd, å oppbevare den utilgjengelig for barn og andre medlemmer av husstanden og å aldri ta medikamentet foran barn. Kontakt lege eller sykehus umiddelbart ved utilsiktet inntak eller mistanke om inntak.

#### CNS-depresjon

Buprenorfin/nalokson kan forårsake søvnighet, spesielt når det tas sammen med alkohol eller legemidler som virker hemmende på sentralnervesystemet (slik som beroligende midler, sedativa og hypnotika) (se pkt. 4.5).

#### Avhengighet

Buprenorfin er en partiell agonist på  $\mu$  (mu)-opioid-reseptoren og kronisk tilførsel fører til opioidavhengighet. Studier på dyr samt klinisk erfaring har vist at buprenorfin kan føre til avhengighet, men på et lavere nivå enn for en full agonist som for eksempel morfin.

Brå behandlingsstans anbefales ikke da dette kan medføre et forsinket abstinenssymptom.

#### Hepatitt og leverskade

Tilfeller av akutt leverskade har blitt rapportert blant opioidavhengige både i kliniske forsøk og i bivirkningsrapporter etter markedsføring. Spekteret av abnormiteter går fra forbigående asymptomatisk forhøyning av levertransaminaser til rapporterte tilfeller av leversvikt, levernekrose, hepatorenalt syndrom, hepatisk encefalopati og død. I mange tilfeller kan allerede eksisterende mitokondrisk svekkelse (genetisk sykdom, abnormiteter i leverenzymene, infeksjoner med hepatitt B- eller hepatitt C-virus, alkoholmisbruk, anoreksi, samtidig bruk av andre potensielt levertoksiske legemidler) og kronisk sprøytebruk ha en forårsakende eller medvirkende rolle. Disse underliggende faktorer må tas i betraktning før buprenorfin/nalokson skrives ut, og under behandling. Når det foreligger mistanke om en leverreaksjon er ytterligere biologisk og etiologisk evaluering nødvendig. Avhengig av resultatene av undersøkelsene kan legemidlet seponeres forsiktig slik at man unngår abstinenssymptomer, og for å forhindre tilbakefall til illegale rusmidler. Dersom behandlingen fortsettes bør leverfunksjonen overvåkes nøye.

#### Fremkalling av opioid abstinenssyndrom

Når behandling med buprenorfin/nalokson påbegynnes må legen være oppmerksom på den delvise agonistiske profilen til buprenorfin og at dette kan fremkalle abstinens hos opioidavhengige pasienter, spesielt dersom det gis mindre enn 6 timer etter forrige bruk av heroin eller andre korttidsvirkende opioider, eller dersom det gis mindre enn 24 timer etter siste metadondose. Pasienter bør overvåkes nøye under overgangsperioden fra buprenorfin eller metadon til buprenorfin/nalokson, ettersom abstinenssymptomer har blitt rapportert. For å unngå å utløse abstinens bør oppstart med buprenorfin/nalokson foretas når objektive tegn på abstinens er tydelige (se pkt. 4.2).

Abstinenssymptomer kan også være forbundet med suboptimal dosering.

#### Nedsatt leverfunksjon

Effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken for buprenorfin og nalokson ble evaluert i en studie utført etter markedsføring. Siden både buprenorfin og nalokson gjennomgår omfattende omdanning, fant man at plasmanivåene var høyere for både buprenorfin og nalokson hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon etter administrasjon av enkeltdose. Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på opioid abstinenssyndrom, toksisitet eller overdose forårsaket av økte nivåer av nalokson og/eller buprenorfin. Suboxone sublingvale tabletter bør brukes med

forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Se pkt. 4.3 og 5.2). Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er bruk av buprenorfin/nalokson kontraindisert.

#### Nedsatt nyrefunksjon

Renal eliminasjon kan forlenges siden 30 % av den administrerte dosen skilles ut gjennom nyrene. Metabolitter av buprenorfin akkumuleres hos pasienter med nyresvikt. Forsiktighet anbefales ved behandling av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.2 og 5.2).

#### Bruk hos ungdom (15 - < 18 år)

På grunn av manglende data for ungdom (15 - < 18 år), bør pasienter i denne aldersgruppen overvåkes enda nøyer under behandlingen.

#### CYP 3A-hemmere

Legemidler som hemmer enzymet CYP3A4 kan føre til økt konsentrasjon av buprenorfin. Dosereduksjon av buprenorfin/nalokson kan være nødvendig. Pasienter som allerede behandles med CYP3A4-hemmere bør få dosen av buprenorfin/nalokson nøye titrert siden en redusert dose kan være tilstrekkelig for disse pasientene (se pkt. 4.5).

#### Generelle advarsler som er relevante ved administrasjon av opioider

Opioider kan gi ortostatisk hypotensjon hos oppegående pasienter.

Opioider skal brukes med forsiktighet hos pasienter med hodeskade, intrakranielle skader, ved andre omstendigheter hvor cerebrospinaltrykket kan øke eller som tidligere har hatt krampeanfall, da opioider kan øke trykket i cerebrospinalvæsken og forårsake krampeanfall.

Opioider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med hypotensjon, prostatahypertrofi eller urinveisstenose.

Opioidindusert miøse, endringer i bevissthetsnivået eller endringer i oppfatningen av smerte som et symptom på sykdom kan forstyrre pasientevaluering eller skjule diagnosen eller det kliniske forløpet av samtidig sykdom.

Opioider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med myksødem, hypotyreose eller binyrebarkinsuffisiens (f.eks. Addisons sykdom).

Opioider har vist å øke trykket i galleblæren, og bør brukes med forsiktighet hos pasienter med dysfunksjon i gallegangene.

Opioider bør gis med forsiktighet til eldre eller svekkede pasienter.

Samtidig bruk av MAO-hemmere kan føre til at opioidene får overdreven effekt, basert på erfaring med morfin (se pkt. 4.5).

Suboxone inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

## 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Suboxone bør ikke tas sammen med:

- alkoholholdige drikker eller legemidler som inneholder alkohol, da alkohol øker den sedative effekten av buprenorfin (se pkt. 4.7).

Suboxone bør brukes med forsiktighet når det brukes samtidig med:

- benzodiazepiner: Denne kombinasjonen kan være dødelig grunnet respirasjonsdepresjon via sentralnervesystemet. Doseringen må derfor være begrenset, og denne kombinasjonen må unngås dersom det er fare for misbruk. Pasienter bør gjøres oppmerksom på at det er ekstremt farlig å selvmedisinere ikke-forskrevne benzodiazepiner samtidig med bruk av dette produktet, og de bør også advares om kun å bruke benzodiazepiner samtidig med dette produktet i samsvar med legen (se pkt. 4.4).
- andre legemidler som virker hemmende på sentralnervesystemet, andre opioidderivater (f. eks metadon, analgetika og antitussiva), enkelte antidepressiva, beroligende H<sub>1</sub>-reseptorantagonister, barbiturater, andre anxiolytika enn benzodiazepiner, neuroleptika og klonidin og beslektede substanser: slike kombinasjoner øker hemmingen av sentralnervesystemet. Det reduserte nivået av årvåkenhet kan gjøre bilkjøring og bruk av maskiner farlige.
- I tillegg kan tilstrekkelig analgesi være vanskelig å oppnå ved administrering en fullstendig opioidagonist til pasienter som får buprenorfin/nalokson. Derfor finnes det en potensiell mulighet for overdose med en fullstendig agonist, spesielt ved forsøk på å overvinne den partielle agonisteffekten av buprenorfin, eller når plasmanivået av buprenorfin avtar.
- naltrekson og nalmefen er opioidantagonister som kan blokkere de farmakologiske effektene av buprenorfin. Samtidig administrasjon ved behandling med buprenorfin/nalokson er kontraindisert på grunn av den potensielle farlige interaksjonen som plutselig kan utløse langvarige og intense opioidabstinenssymptomer (se pkt. 4.3).
- CYP3A4-hemmere: en interaksjonsstudie med buprenorfin og ketokonazol (en potent hemmer av CYP3A4) viste økt C<sub>max</sub> og AUC (arealet under kurven) av buprenorfin (henholdsvis ca. 50 % og 70 %), og i mindre grad, av norbuprenorfin. Pasienter som får Suboxone skal overvåkes nøye, og kan behøve reduksjon av dosen hvis den kombineres med potente CYP3A4-hemmere (f. eks proteasehemmere som ritonavir, nelfinavir eller indinavir, eller azol-antimykotika slik som ketokonazol eller itrakonazol, makrolidantibiotika).
- CYP3A4-induktorer: Samtidig bruk av CYP3A4-induktorer og buprenorfin kan redusere plasmakonsentrasjonen av buprenorfin, noe som potensielt kan føre til suboptimal behandling av opioidavhengighet med buprenorfin. Det anbefales at pasienter som får buprenorfin/nalokson bør overvåkes nøye dersom induktorer (f.eks. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, rifampicin) gis samtidig. Det kan være nødvendig å justere buprenorfindosen eller dosen med CYP3A4-induktorer tilsvarende.
- samtidig bruk av MAO-hemmere kan føre til at opioidene får overdreven effekt, basert på erfaring med morfin.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelig data om bruk av Suboxone blant gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent.

Mot slutten av svangerskapet kan buprenorfin indusere respirasjonsdepresjon hos det nyfødte barnet selv etter kort tids bruk. Langvarig bruk av buprenorfin i løpet av de siste tre månedene av svangerskapet kan forårsake abstinenssymptomer hos det nyfødte barnet (f.eks. hypertoni, neonatal tremor, neonatal uro, myoklonus eller kramper). Syndromet er vanligvis forsinket i flere timer til flere dager etter fødselen.

På grunn av den lange halveringstiden til buprenorfin bør det vurderes neonatal overvåking i flere dager mot slutten av svangerskapet for å forebygge risiko for respirasjonsdepresjon eller abstinenssymptomer hos nyfødte.

Videre bør bruken av buprenorfin/nalokson under svangerskapet vurderes av lege. Buprenorfin/nalokson bør bare brukes under svangerskapet hvis den potensielle fordelene oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

#### Amming

Det er ukjent om nalokson blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Buprenorfin og dets metabolitter utskilles i morsmelk. Under studier på rotter ble det funnet at buprenorfin hemmer melkedannelse. Derfor skal amming opphøre under behandling med Suboxone.

#### Fertilitet

Dyrestudier har vist en reduksjon i kvinnelig fertilitet ved høye doser (systemisk eksponering > 2,4 ganger human eksponering ved maksimal anbefalt dose på 24 mg buprenorfin, basert på AUC). Se pkt. 5.3.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Buprenorfin/nalokson har liten til moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner når det gis til opioidavhengige pasienter. Dette produktet kan forårsake døsighet, svimmelhet eller nedsatt tenkeevne, spesielt under behandlingsstart og ved dosejustering. Dersom det tas sammen med alkohol eller legemidler som virker hemmende på sentralnervesystemet, vil effekten trolig være tydeligere (se pkt. 4.4 og 4.5).

Pasienter bør advares mot å kjøre eller bruke farlige maskiner i tilfelle buprenorfin/nalokson påvirker evnen til å utføre slike aktiviteter (se pkt. 4.4 og 4.5).

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De oftest rapporterte behandlingsrelaterte bivirkninger som er rapportert i løpet av pivotale kliniske utprøvinger er forstoppelse og symptomer ofte forbundet med seponering (dvs. søvnløshet, hodepine, kvalme, hyperhidrose og smerte). Enkelte rapporter om anfall, brekninger, diaré, og forhøyede leverfunksjonsprøver ble ansett som alvorlige.

#### Tabell over bivirkninger

Tabell 1 oppsummerer bivirkningene rapportert fra pivotale kliniske utprøvinger, der 342 av 472 pasienter (72,5 %) meldte om bivirkninger samt bivirkninger rapportert etter markedsføring.

Hyppigheten av mulige bivirkninger angitt nedenfor er definert på følgende måte:

Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

**Tabell 1: Behandlingsrelaterte bivirkninger rapportert i kliniske utprøvinger av buprenorfin/nalokson samt etter markedsføring**

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
--------------	---------------	---------	----------------	------------

<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>		Influenza Infeksjon Faryngitt Rhinitt	Urinveisinfeksjon Vaginal infeksjon	
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>			Anemi Leukocytose Leukopeni Lymfadenopati Trombocytopeni	
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>			Overfølsomhet	Anafylaktisk sjokk
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>			Redusert appetitt Hyperglykemi Hyperlipidemi Hypoglykemi	
<i>Psykiatriske lidelser</i>	Søvnløshet	Angst Depresjon Redusert libido Nervøsitet Unormale tanker	Unormale drømmer Agitasjon Apati Depersonalisering Narkotikaavhengighet Euforisk sinnsstemning Fiendtlighet	Hallusinasjon
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Hodepine	Migrene Svimmelhet Hypertoni Parestesi Somnolens	Hukommelsestap Hyperkinesi Anfall Taleforstyrrelser Skjelving	Hepatisk encefalopati Synkope
<i>Øyesykdommer</i>		Amblyopi Lakrimal lidelse	Konjunktivitt Miose	
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>				Vertigo
<i>Hjertesykdommer</i>			Angina pectoris Bradykardi Hjerteinfarkt Palpitasjoner Takykardi	
<i>Karsykdommer</i>		Hypertensjon Vasodilatasjon	Hypotensjon	Ortostatisk hypotensjon
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>		Hoste	Astma Dyspné Gjesping	Bronko-spasmer Respirasjons-depresjon
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Forstoppelse Kvalme	Abdominalsmerter Diaré Dyspepsi Flatulens Oppkast	Munnsår Misfarget tunge	
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>				Hepatitt Akutt hepatitt Gulsott Hepatisk nekrose Hepatorenalt syndrom
<i>Hud-og</i>	Hyperhidrose	Kløe	Akne	Angioødem

<i>underhudssykdommer</i>		Utslett Urtikaria	Alopesi Eksfoliativ dermatitt Tørr hud Knuter i huden	
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>		Ryggmerter Artralgi Muskelkramper Myalgi	Artritt	
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>		Unormal urin	Albuminuri Dysuri Hematuri Nyresten Urinretensjon	
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>		Erekttil dysfunksjon	Amenoré Ejakulasjonslidelse Menoragi Metroragi	
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Abstinenssyndrom	Asteni Brystmerter Frysninger Pyreksi Malaise Smerte Perifer ødem	Hypotermi	Neonatalt abstinenssyndrom (se pkt. 4.6)
<i>Undersøkelser</i>		Unormal leverfunksjonstest Vektreduksjon	Økt blodkreatinin	Økning i transaminaser
<i>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</i>		Skade	Heteslag	

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I tilfeller med intravenøs misbruk av narkotika kan noen rapporterte bivirkninger tilskrives selve misbruket og ikke legemidlet og disse inkluderer lokale reaksjoner, iblant septiske (abscess, cellulitt), og potensielt alvorlig akutt hepatitt og andre akutte infeksjoner, som lungebetennelse, endokarditt (se pkt. 4.4).

Hos pasienter med betydelig narkotikaavhengighet, kan begynnende behandling med buprenorfin føre til abstinenssyndromer lignende de som forbindes med nalokson (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via **det nasjonale meldeystemet som beskrevet i Vedlegg V.**

## **4.9 Overdosering**

#### Symptomer

Respirasjonsdepresjon som et resultat av hemming av sentralnervesystemet, er det viktigste symptomet som krever inngrep i tilfelle overdose, fordi det kan føre til respirasjonsstans og død. Tegn på overdose inkluderer også søvnighet, amblyopi, miose, hypotensjon, kvalme, oppkast og/eller taleforstyrrelser.



## Behandling

Generelle støttende tiltak bør iverksettes, inkludert nøye overvåking av pasientens respiratoriske og kardiale status. Symptomatisk behandling av respirasjonsdepresjon og standard intensive behandlingstiltak bør iverksettes. Åpne luftveier og assistert eller kontrollert pusting må sikres. Pasienten bør overføres til et område der fullstendige gjenopplivingsfasiliteter er tilgjengelig.

Hvis pasienten kaster opp må man sørge for å hindre at oppkastet aspireres.

Bruk av en opioid antagonist (dvs. nalokson) anbefales, til tross for den beskjedne effekten stoffet har i reversering av luftveissymptomene til buprenorfin sammenlignet med dets effekt på opioider som er fulle agonister.

Hvis nalokson brukes, bør den lange virkningstiden til buprenorfin tas hensyn til ved bestemmelse av varighet på medisinsk behandling og overvåking for å reversere effektene av en overdose. Nalokson kan fjernes raskere enn buprenorfin, noe som muliggjør at tidligere kontrollerte symptomer på buprenorfinoverdose kommer tilbake, så det kan være nødvendig med en kontinuerlig infusjon. Hvis infusjon ikke er mulig, kan det være nødvendig med gjentatt dosering med nalokson. Innledende doser av nalokson kan være opp til 2 mg og gjentas hvert 2.–3. minutt frem til det oppnås ønsket respons, men startdosen må ikke overskride 10 mg. Pågående intravenøs infusjonshastighet skal titreres i henhold til pasientens respons.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre legemidler med virkning på nervesystemet, legemidler ved opioidavhengighet, ATC-kode: N07BC51.

#### Virkningsmekanisme

Buprenorfin er en opioid partiell agonist/antagonist som binder seg til  $\mu$  og  $\kappa$  (kappa) opioidreseptorer i hjernen. Preparatets aktivitet i opioid vedlikeholdsbehandling tilskrives sakte reversible egenskaper med  $\mu$ -opioid reseptorer som over en lengre periode kan redusere avhengige pasienters behov for narkotika.

Maksimal effekt av opioide agonister ble observert i kliniske farmakologistudier av opioidavhengige personer.

Nalokson er en antagonist til  $\mu$ -opioidreseptorer. Når det gis oralt eller sublingvalt i vanlige doser til pasienter som opplever opioidabstinenser viser nalokson lite eller ingen farmakologisk effekt på grunn av dets nesten fullstendige first-pass metabolisme. *Men* når det gis intravenøst til opioidavhengige personer forårsaker nalokson i Suboxone betydelige opioidantagonistiske effekter og opioidabstinenser, og hindrer derfor intravenøst misbruk.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhetsdata for buprenorfin/nalokson er primært hentet fra en ettårig klinisk studie som omfatter en 4-ukers randomisert dobbeltblind sammenlikning av buprenorfin/nalokson, buprenorfin og placebo etterfulgt av en 48 ukers sikkerhetsstudie av buprenorfin/nalokson. I denne studien ble 326 heroinavhengige pasienter tilfeldig gitt enten 16 mg buprenorfin/nalokson per dag, 16 mg buprenorfin per dag, eller placebo. For pasienter randomisert til en av de aktive behandlingene, begynte dosering med 8 mg buprenorfin på dag 1, etterfulgt av 16 mg (to 8 mg) av buprenorfin på dag 2. På dag 3 ble de som var randomisert til å motta buprenorfin/nalokson byttet til kombinasjonstabletten. Pasientene ble fulgt opp daglig på klinikken (mandag til fredag) for dosering og effektvurderinger. Ta-hjemme-doser ble gitt for helgene. Studiens primære sammenlikning var å vurdere effekten av buprenorfin og buprenorfin / nalokson individuelt mot placebo. Andelen av de

urinprøvene som ble tatt tre ganger i uken og som var negative for opioider annet enn studieopioider, var statistisk høyere for både buprenorfin/nalokson kontra placebo ( $p < 0,0001$ ) og buprenorfin kontra placebo ( $p < 0,0001$ ).

I en dobbeltblind, dobbeldummy, parallellgruppestudie som sammenlignet buprenorfin etanolløsning med en fullt agonistisk aktiv kontroll ble 162 studieobjekter randomisert til å motta den etanoliske sublingvale løsningen av buprenorfin i doser på 8 mg/dag (en dose som er sammenlignbar med en daglig dose av 12 mg buprenorfin/nalokson), eller to relativt lave doser aktiv kontroll, en av disse var nok til å fungere som et alternativ til placebo, i løpet av en 3 til 10 dagers oppstartsfase, en 16-ukers vedlikeholdsfase og en 7 ukers avrusningsfase. Buprenorfin ble titrert til vedlikeholdsdose ved dag 3, og aktive kontrolldoser ble titrert mer gradvis. Basert på andelen pasienter som fortsatte behandling og andelen urinprøver som ble tatt tre ganger i uken og som var negative for opioider annet enn studieopioider, viste buprenorfin seg mer effektivt enn den lave kontrolldosen når det gjaldt å beholde heroinavhengige pasienter i behandling og redusere deres bruk av opioider under behandling. Effektiviteten av buprenorfin, 8 mg per dag, lignet den som ble vist for den moderate aktive kontrolldosen, men ekvivalens ble ikke påvist.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Buprenorfin

#### *Absorpsjon*

Når buprenorfin tas oralt gjennomgår det first-pass metabolisme med N-dealkylering og glukuronidering i tynntarmen og leveren. Oral bruk av dette legemidlet er derfor ikke hensiktsmessig.

Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås 90 minutter etter at medisinen gis sublingvalt. Plasmanivåer av buprenorfin økte ved sublingval dose av buprenorfin/nalokson. Buprenorfinets  $C_{max}$  og AUC økte med økningen i dose (i størrelsesorden 4-16 mg), selv om økningen ikke var doseproporsjonal.

Farmakokinetisk parameter	Suboxone 4 mg	Suboxone 8 mg	Suboxone 16 mg
$C_{max}$ ng/ml	1,84 (39)	3,0 (51)	5,95 (38)
AUC <sub>0-48</sub> time ng/ml	12,52 (35)	20,22 (43)	34,89 (33)

#### *Distribusjon*

Absorpsjonen av buprenorfin etterfølges av en hurtig distribusjonsfase (distribusjonen har en halveringstid på 2 til 5 timer).

#### *Biotransformasjon og eliminasjon*

Buprenorfin metaboliseres av 14-N-dealkylering og glukuronidering av det overordnede molekylet og den dealkylerte metabolitten. Kliniske data bekrefter at CYP3A4 er ansvarlig for N-dealkylering av buprenorfin. N-dealkylbuprenorfin er en  $\mu$ -opioidagonist med svak egenaktivitet.

Eliminering av buprenorfin er bi- eller tri-eksponensiell, og har en gjennomsnittlig halveringstid fra plasma på 32 timer.

Buprenorfin elimineres i avføringen ved biliær ekskresjon av de glukuroniderte metabolittene (70 %), resten elimineres i urinen.

## Nalokson

### *Absorpsjon og distribusjon*

Etter at det gis intravenøst distribueres nalokson raskt (halveringstid for distribusjon ~ 4 minutter). Etter at det gis oralt er nalokson knapt detekterbart i plasma; etterfulgt sublingval administrasjon av buprenorfin/nalokson er konsentrasjonene av nalokson i plasma lav og reduseres raskt.

### *Biotransformasjon*

Legemidlet metaboliseres i leveren, primært ved glukuronidering, og skilles ut gjennom urinen. Nalokson har en gjennomsnittlig halveringstid fra plasma på 1,2 timer.

### Spesielle pasientgrupper

#### *Eldre*

Ingen farmakokinetiske data for eldre pasienter er tilgjengelig.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Renal eliminasjon spiller en relativt liten rolle (~ 30 %) i total clearance av buprenorfin/nalokson. Ingen endring av dose basert på nyrefunksjonen er nødvendig, men forsiktighet anbefales når pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon behandles (se pkt. 4.3).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken for buprenorfin og nalokson ble evaluert i en studie utført etter markedsføring.

Tabell 3 oppsummerer resultatene fra en klinisk studie der eksponering etter administrasjon av en enkelt dose med Suboxone 2,0/0,5 mg (buprenorfin/nalokson) sublingvale tabletter ble fastslått hos friske personer samt hos personer med nedsatt leverfunksjon.

<b>Tabell 3. Effekt av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetiske parametere for buprenorfin og nalokson etter administrasjon av SUBOXONE (endring sammenlignet med friske personer)</b>			
<b>PK-parameter</b>	<b>Lettere nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Klasse A) (n=9)</b>	<b>Moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Klasse B) (n=8)</b>	<b>Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Klasse C) (n=8)</b>
<b>Buprenorfin</b>			
C <sub>max</sub>	1.2 ganger økning	1.1 ganger økning	1.7 ganger økning
AUC <sub>last</sub>	Ligner kontrollgruppe	1.6 ganger økning	2.8 ganger økning
<b>Nalokson</b>			
C <sub>max</sub>	Ligner kontrollgruppe	2.7 ganger økning	11.3 ganger økning
AUC <sub>last</sub>	0.2 ganger lavere	3.2 ganger økning	14.0 ganger økning

Generelt økte plasmaeksponering for buprenorfin ca. 3 ganger hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, mens plasmaeksponering for nalokson økte 14 ganger ved alvorlig nedsatt leverfunksjon.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Kombinasjonen av buprenorfin og nalokson har blitt undersøkt i akutte og gjentatte dosetoksisitetsstudier (opp til 90 dager på rotter) hos dyr. Ingen synergistisk økning av toksisitet har blitt observert. Bivirkninger var basert på den kjente farmakologiske virkningen av opioid agonistisk og/eller antagonistiske stoffer.

Kombinasjonen (4:1) av buprenorfinhydroklorid og naloksonhydroklorid var ikke mutagent i en bakteriell mutasjonsundersøkelse (Ames-test), og var ikke klastogent i en *in vitro* cytogenetisk analyse i humane lymfocytter eller en intravenøs mikronukleustest hos rotter.

Reproduksjonsstudier med buprenorfin og nalokson (ratio 1:1) gitt peroralt indikerte at embryodødelighet forekom hos rotter ved tilstedeværelse av maternal toksisitet ved alle doser. Den laveste undersøkte dosen representerte eksponeringsrater av 1x maksimal human terapeutisk dose for buprenorfin og 5x maksimal terapeutisk dose for nalokson regnet som mg/m<sup>2</sup>. Ingen utviklingsmessig toksisitet ble observert i kaniner ved maternalt toksiske doser. Videre har ingen teratogenitet blitt observert hos rotter eller kaniner. Det har ikke blitt utført noe peri-postnalt studium med buprenorfin/nalokson, men maternal peroral buprenorfin gitt i høye doser under svangerskap og diegiving resulterte i vanskelig fødsel (kanskje som et resultat av den sedative effekten til buprenorfin), høy neonatal dødelighet, og en noe forsinket utvikling av noen neurologiske funksjoner (underlagskorrigering refleks og skrekkreaksjon) hos nyfødte rotter.

Daglig administrasjon av buprenorfin hos rotter gav, ved doser på 500 ppm eller mer, en reduksjon i fertilitet vist ved reduserte unnfangelsesrater blant hunnkjønn. En daglig dose på 100 ppm (beregnet eksponering for buprenorfin var ca 2,4x human dose på 24 mg basert på AUC, plasmanivået av nalokson var under deteksjonsgrensen hos rotter) hadde ingen negativ effekt på fertilitet hos hunkjønn.

En karsinogenitetsstudie med buprenorfin/nalokson ble utført på rotter ved doser på 7, 30 og 120 mg/kg/dag, med estimert eksponeringsrate på 3 til 75 ganger human daglig sublingval dose på 16 mg regnet som mg/m<sup>2</sup>. Statistisk signifikant økning i forekomsten av godartede testikkelinterstitielle (Leydigs) celleadenomer ble observert i alle doseringsgrupper.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktosemonohydrat  
Mannitol  
Maisstivelse  
Povidon K 30  
Sitronsyre vannfri  
Natriumsitrat  
Magnesiumstearat  
Acesulfamkalium  
Naturlig smak av sitron og lime

### 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

### 6.3 Holdbarhet

3 år

#### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

#### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

7 tabletter i blisterpakninger Papir/Aluminium/Nylon/Aluminium/PVC.

28 tabletter i blisterpakninger Papir/Aluminium/Nylon/Aluminium/PVC.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemidler samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Indivior UK Limited  
103-105 Bath Road  
Slough  
Berkshire  
SL1 3UH  
Storbritannia

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/06/359/003

EU/1/06/359/004

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. september 2006

Dato for siste fornyelse: 26. september 2011

### **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Suboxone 16 mg/4 mg sublingvaltabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver sublingvaltablett inneholder 16 mg buprenorfin (i form av hydroklorid) og 4 mg nalokson (i form av hydrokloriddihydrat).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver sublingvaltablett inneholder 156,64 mg laktose (som monohydrat)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Sublingvaltablett

Hvite runde bikonvekse tabletter på 10,5 mm, preget med "N16" på den ene siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Substitusjonsbehandling mot avhengighet av opioider innenfor rammen av medisinsk, sosial og psykologisk behandling. Hensikten med komponenten nalokson er å hindre intravenøst misbruk. Behandlingen er beregnet for bruk hos voksne og ungdom over 15 år som har samtykket i å bli behandlet for sin avhengighet.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen må foregå under tilsyn av lege med erfaring innen behandling av opiatavhengighet.

*Forholdsregler som må tas før oppstart*

Før behandlingen startes skal det tas hensyn til hvilken type opioidavhengighet (lang- eller korttidsvirkende opioid), hvor lenge det er siden forrige gang opioider ble brukt, og graden av opioidavhengighet. For å unngå å fremkalle abstinenser bør oppstart med buprenorfin/nalokson eller buprenorfin kun foretas når objektive og klare tegn på abstinens kan påvises (vist ved hjelp av f.eks. en poengsum som indikerer mild til moderat abstinens på den validerte COWS-skalaen (Clinical Opioid Withdrawal Scale).

- For pasienter som er avhengige av heroin eller korttidsvirkende opioider, bør den første dosen av buprenorfin/nalokson tas når tegn på abstinens oppstår, men ikke mindre enn 6 timer siden pasienten sist brukte opioider.
- For pasienter som går på metadon bør den daglige metadondosen reduseres til maksimalt 30 mg/dag før terapi med buprenorfin/nalokson påbegynnes. Den lange halveringstiden til metadon bør tas i betraktning når behandling med buprenorfin/nalokson påbegynnes. Den første dosen med buprenorfin/nalokson bør tas først når tegn på abstinens oppstår, men ikke mindre enn 24 timer etter at pasienten sist brukte metadon. Buprenorfin kan utløse abstinenssymptomer hos pasienter med metadonavhengighet.

## Dosering

### *Startbehandling (oppstart)*

Anbefalt startdose for voksne og ungdom over 15 år er én til to Suboxone 2 mg/0,5 mg. Ytterligere én til to Suboxone 2 mg/0,5 mg kan gis den første dagen, avhengig av den enkelte pasients behov.

Under oppstart av behandlingen anbefales daglig tilsyn av administreringen for å sikre riktig sublingval plassering av dosen og for å observere pasientens respons på behandlingen som en veiledning til effektiv dosetitrering i henhold til klinisk effekt.

### *Dosejustering og vedlikeholdsbehandling*

Etter behandlingsstart på dag én, bør pasienten stabiliseres til en vedlikeholdsdose i løpet av de neste dagene ved gradvis å justere dosen i henhold til den kliniske effekten hos den enkelte pasient.

Dosetitrering i trinn på 2-8 mg buprenorfin styres av revurdering av den kliniske og psykologiske statusen til pasienten, og skal ikke overstige en maksimal daglig dose på 24 mg buprenorfin.

### *Mindre enn daglig dosering*

Etter at tilfredsstillende stabilisering er oppnådd kan doseringsfrekvensen reduseres til én dose annenhver dag, tilsvarende to ganger den individuelt titrerte dosen. For eksempel kan en pasient stabilisert for en daglig dose på 8 mg buprenorfin gis 16 mg buprenorfin annenhver dag, og ingen dose på dagene imellom. Hos noen pasienter kan doseringsfrekvensen reduseres til tre ganger i uken (for eksempel mandag, onsdag og fredag) etter at tilfredsstillende stabilisering er oppnådd. Dosen på mandag og onsdag bør være to ganger den individuelt titrerte daglige dosen, og dosen på fredag bør være tre ganger den individuelt titrerte daglige dosen, uten dosering på dagene imellom. Dosen som gis på én enkelt dag skal allikevel ikke overstige 24 mg buprenorfin. Dette regimet kan være upassende for pasienter som har behov for en titrert dose > 8 mg buprenorfin/dag.

### *Medisinsk nedtrapping*

Etter at tilfredsstillende stabilisering er oppnådd kan dosen gradvis reduseres til en lavere vedlikeholdsdose, dersom pasienten samtykker. I enkelte gunstige tilfeller kan behandlingen avbrytes. Tilgjengelige styrker er 2 mg/0,5 mg og 8 mg/2 mg og gjør det mulig å trappe ned dosen. For pasienter som kan trenge en lavere dose buprenorfin kan 0,4 mg buprenorfin brukes. Pasienter bør holdes under tilsyn etter medisinsk nedtrapping grunnet faren for tilbakefall.

## Spesielle populasjoner

### *Eldre*

Sikkerhet og effekt av buprenorfin/nalokson hos eldre pasienter over 65 år er ikke fastslått. Ingen doseanbefalinger kan gis.

### *Nedsatt leverfunksjon*

Leverfunksjonstester og dokumentasjon av status for virushepatitt anbefales før behandlingen startes. Pasienter som tester positivt for virushepatitt, som tar andre legemidler (se pkt. 4.5) og / eller som har eksisterende leverdysfunksjon, har risiko for å fremskynde leverskade. Regelmessig overvåkning av leverfunksjonen anbefales (se pkt. 4.4).

Begge virkestoffene i Suboxone omdannes i stor grad i leveren, og plasmanivåene for både buprenorfin og nalokson var høyere blant pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon. Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på opioid abstinenssyndrom, toksisitet eller overdose forårsaket av økte nivåer av nalokson og/eller buprenorfin.

Siden farmakokinetikken til buprenorfin/nalokson kan endres hos pasienter med nedsatt leverfunksjon anbefales lavere startdoser og forsiktig dosetitrering hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Buprenorfin/nalokson er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 5.2).

### Nedsatt nyrefunksjon

Endring av dosen buprenorfin/nalokson er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet anbefales ved behandling av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.4 og 5.2).

### Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av buprenorfin/nalokson for barn under 15 år er ikke fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Administrasjonsmåte

Legen må advare pasientene om at sublingval bruk er den eneste effektive og trygge administrasjonsmåten for dette legemidlet (se pkt. 4.4). Tabletten skal plasseres under tungen til den er helt oppløst. Pasienter skal ikke svelge eller konsumere mat eller drikke før tabletten er fullstendig oppløst.

Dosen består av flere Suboxone-tabletter av ulik styrke, som kan tas samtidig eller i to doser, den andre dosen skal da tas like etter at den første dosen er oppløst.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Alvorlig nedsatt lungefunksjon

Alvorlig nedsatt leverfunksjon

Akutt alkoholisme eller *delirium tremens*.

Samtidig administrasjon av opioide antagonist (naltrekson, nalmefen) for behandling av avhengighet av alkohol- eller opioider.

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Feilbruk, misbruk og uhensiktsmessig bruk

Buprenorfin kan feilbrukes eller misbrukes på samme måte som andre opioider, lovlig eller ulovlig. Overdosering, spredning av blodbårne virusinfeksjoner eller lokaliserte og systemiske infeksjoner, respirasjonsdepresjon og leverskade er noen av risikoene ved feilbruk og misbruk. Misbruk av buprenorfin hos andre enn den tiltenkte pasienten utgjør en tilleggsrisiko for at nye stoffavhengige personer tar i bruk buprenorfin som hovednarkotika, og kan forekomme dersom medisinen distribueres for ulovlig bruk fra den aktuelle pasienten selv, eller dersom legemidlet ikke er sikret mot tyveri.

Suboptimal behandling med buprenorfin/nalokson kan føre til at legemidlet misbrukes av pasienten, som igjen kan føre til overdose eller frafall fra behandlingen. En pasient som er underdosert på buprenorfin/nalokson, kan fortsette å motvirke ukontrollerte abstinenssymptomer med å selvmedisinere seg med opioider, alkohol eller andre beroligende midler som benzodiazepiner.

For å minimere risikoen for feilbruk, misbruk og uhensiktsmessig bruk, bør legen ta nødvendige forholdsregler ved foreskriving og utdeling av buprenorfin, slik som å unngå å skrive ut flere doser tidlig i behandlingen, og gjennomføre oppfølgingsbesøk, inkludert klinisk overvåking av pasienten i henhold til pasientens behov.

Kombinasjonen av buprenorfin og nalokson i Suboxone er ment å hindre feilbruk og misbruk av buprenorfin. Intravenøst eller intranasalt misbruk av Suboxone forventes å være mindre sannsynlig enn for kun buprenorfin, siden naloksonet i Suboxone kan fremkalle abstinenser hos pasienter avhengige av heroin, metadon eller andre opioider.



### Respirasjonsdepresjon

En rekke dødsfall som følge av respirasjonsdepresjon har blitt rapportert, spesielt i tilfeller der buprenorfin ble brukt samtidig med benzodiazepiner (se pkt. 4.5) eller når buprenorfin ikke ble brukt i henhold til legens anvisninger. Det har også blitt rapportert om dødsfall i sammenheng med samtidig bruk av buprenorfin og andre beroligende midler som alkohol og andre opioider. Hvis buprenorfin administreres til ikke-opioidavhengige personer som ikke har toleranse overfor opioideffekter, kan potensielt dødelig respirasjonsdepresjon forekomme.

Dette produktet bør brukes med forsiktighet hos pasienter med astma eller nedsatt lungefunksjon (f.eks. kronisk obstruktiv lungesykdom, cor pulmonale, nedsatt respiratorisk reserve, hypoksi, hyperkapni, eksisterende respirasjonsdepresjon eller kyfoskoliose (ryggskjevhet som fører til potensielt pustebesvær)).

Buprenorfin/nalokson kan forårsake alvorlig, muligens dødelig, respirasjonsdepresjon hos barn og ikke-avhengige personer i tilfeller ved utilsiktet eller tilsiktet inntak. Pasienter må advares om å oppbevare blisterpakningen på et trygt sted, og aldri åpne blisterpakningen på forhånd, å oppbevare den utilgjengelig for barn og andre medlemmer av husstanden og å aldri ta medikamentet foran barn. Kontakt lege eller sykehus umiddelbart ved utilsiktet inntak eller mistanke om inntak.

### CNS-depresjon

Buprenorfin/nalokson kan forårsake søvnighet, spesielt når det tas sammen med alkohol eller legemidler som virker hemmende på sentralnervesystemet (slik som beroligende midler, sedativa og hypnotika) (se pkt. 4.5).

### Avhengighet

Buprenorfin er en partiell agonist på  $\mu$  (mu)-opioid-reseptoren og kronisk tilførsel fører til opioidavhengighet. Studier på dyr samt klinisk erfaring har vist at buprenorfin kan føre til avhengighet, men på et lavere nivå enn for en full agonist som for eksempel morfin.

Brå behandlingsstans anbefales ikke da dette kan medføre et forsinket abstinenssymptom.

### Hepatitt og leverskade

Tilfeller av akutt leverskade har blitt rapportert blant opioidavhengige både i kliniske forsøk og i bivirkningsrapporter etter markedsføring. Spekteret av abnormiteter går fra forbigående asymptomatisk forhøyning av levertransaminaser til rapporterte tilfeller av leversvikt, levernekrose, hepatorenalt syndrom, hepatisk encefalopati og død. I mange tilfeller kan allerede eksisterende mitokondrisk svekkelse (genetisk sykdom, abnormiteter i leverenzymene, infeksjoner med hepatitt B- eller hepatitt C-virus, alkoholmisbruk, anoreksi, samtidig bruk av andre potensielt levertoksiske legemidler) og kronisk sprøytebruk ha en forårsakende eller medvirkende rolle. Disse underliggende faktorer må tas i betraktning før buprenorfin/nalokson skrives ut, og under behandling. Når det foreligger mistanke om en leverreaksjon er ytterligere biologisk og etiologisk evaluering nødvendig. Avhengig av resultatene av undersøkelsene kan legemidlet seponeres forsiktig slik at man unngår abstinenssymptomer, og for å forhindre tilbakefall til illegale rusmidler. Dersom behandlingen fortsettes bør leverfunksjonen overvåkes nøye.

### Fremkalling av opioid abstinenssyndrom

Når behandling med buprenorfin/nalokson påbegynnes må legen være oppmerksom på den delvise agonistiske profilen til buprenorfin og at dette kan fremkalle abstinens hos opioidavhengige pasienter, spesielt dersom det gis mindre enn 6 timer etter forrige bruk av heroin eller andre korttidsvirkende opioider, eller dersom det gis mindre enn 24 timer etter siste metadondose. Pasienter bør overvåkes nøye under overgangsperioden fra buprenorfin eller metadon til buprenorfin/nalokson, ettersom abstinenssymptomer har blitt rapportert. For å unngå å utløse abstinens bør oppstart med buprenorfin/nalokson foretas når objektive tegn på abstinens er tydelige (se pkt. 4.2).

Abstinenssymptomer kan også være forbundet med suboptimal dosering.

### Nedsatt leverfunksjon

Effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken for buprenorfin og nalokson ble evaluert i en studie utført etter markedsføring. Siden både buprenorfin og nalokson gjennomgår omfattende omdanning, fant man at plasmanivåene var høyere for både buprenorfin og nalokson hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon etter administrasjon av enkeltdose. Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på opioid abstinenssyndrom, toksisitet eller overdose forårsaket av økte nivåer av nalokson og/eller buprenorfin. Suboxone sublingvale tabletter bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Se pkt. 4.3 og 5.2). Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er bruk av buprenorfin/nalokson kontraindisert.

### Nedsatt nyrefunksjon

Renal eliminasjon kan forlenges siden 30 % av den administrerte dosen skilles ut gjennom nyrene. Metabolitter av buprenorfin akkumuleres hos pasienter med nyresvikt. Forsiktighet anbefales ved behandling av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.2 og 5.2).

### Bruk hos ungdom (15 - < 18 år)

På grunn av manglende data for ungdom (15 - < 18 år), bør pasienter i denne aldersgruppen overvåkes enda nøyer under behandlingen.

### CYP 3A-hemmere

Legemidler som hemmer enzymet CYP3A4 kan føre til økt konsentrasjon av buprenorfin. Dosereduksjon av buprenorfin/nalokson kan være nødvendig. Pasienter som allerede behandles med CYP3A4-hemmere bør få dosen av buprenorfin/nalokson nøye titrert siden en redusert dose kan være tilstrekkelig for disse pasientene (se pkt. 4.5).

### Generelle advarsler som er relevante ved administrasjon av opioider

Opioider kan gi ortostatisk hypotensjon hos oppegående pasienter.

Opioider skal brukes med forsiktighet hos pasienter med hodeskade, intrakranielle skader, ved andre omstendigheter hvor cerebrospinaltrykket kan øke eller som tidligere har hatt krampeanfallet, da opioider kan øke trykket i cerebrospinalvæsken og forårsake krampeanfallet.

Opioider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med hypotensjon, prostatahypertrofi eller urinveisstenose.

Opioidindusert miøse, endringer i bevissthetsnivået eller endringer i oppfatningen av smerte som et symptom på sykdom kan forstyrre pasientevaluering eller skjule diagnosen eller det kliniske forløpet av samtidig sykdom.

Opioider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med myksødem, hypotyreose eller binyrebarkinsuffisiens (f.eks. Addisons sykdom).

Opioider har vist å øke trykket i galleblæren, og bør brukes med forsiktighet hos pasienter med dysfunksjon i gallegangene.

Opioider bør gis med forsiktighet til eldre eller svekkede pasienter.

Samtidig bruk av MAO-hemmere kan føre til at opioidene får overdreven effekt, basert på erfaring med morfin (se pkt. 4.5).

Suboxone inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

## 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Suboxone bør ikke tas sammen med:

- alkoholholdige drikker eller legemidler som inneholder alkohol, da alkohol øker den sedative effekten av buprenorfin (se pkt. 4.7).

Suboxone bør brukes med forsiktighet når det brukes samtidig med:

- benzodiazepiner: Denne kombinasjonen kan være dødelig grunnet respirasjonsdepresjon via sentralnervesystemet. Doseringen må derfor være begrenset, og denne kombinasjonen må unngås dersom det er fare for misbruk. Pasienter bør gjøres oppmerksom på at det er ekstremt farlig å selvmedisinere ikke-forskrevne benzodiazepiner samtidig med bruk av dette produktet, og de bør også advares om kun å bruke benzodiazepiner samtidig med dette produktet i samsvar med legen (se pkt. 4.4).
- andre legemidler som virker hemmende på sentralnervesystemet, andre opioidderivater (f. eks metadon, analgetika og antitussiva), enkelte antidepressiva, beroligende H<sub>1</sub>-reseptorantagonister, barbiturater, andre anxiolytika enn benzodiazepiner, neuroleptika og klonidin og beslektede substanser: slike kombinasjoner øker hemmingen av sentralnervesystemet. Det reduserte nivået av årvåkenhet kan gjøre bilkjøring og bruk av maskiner farlige.
- I tillegg kan tilstrekkelig analgesi være vanskelig å oppnå ved administrering en fullstendig opioidagonist til pasienter som får buprenorfin/nalokson. Derfor finnes det en potensiell mulighet for overdose med en fullstendig agonist, spesielt ved forsøk på å overvinne den partielle agonisteffekten av buprenorfin, eller når plasmanivået av buprenorfin avtar.
- naltrekson og nalmefen er opioidantagonister som kan blokkere de farmakologiske effektene av buprenorfin. Samtidig administrasjon ved behandling med buprenorfin/nalokson er kontraindisert på grunn av den potensielle farlige interaksjonen som plutselig kan utløse langvarige og intense opioidabstinenssymptomer (se pkt. 4.3).
- CYP3A4-hemmere: en interaksjonsstudie med buprenorfin og ketokonazol (en potent hemmer av CYP3A4) viste økt C<sub>max</sub> og AUC (arealet under kurven) av buprenorfin (henholdsvis ca. 50 % og 70 %), og i mindre grad, av norbuprenorfin. Pasienter som får Suboxone skal overvåkes nøye, og kan behøve reduksjon av dosen hvis den kombineres med potente CYP3A4-hemmere (f. eks proteasehemmere som ritonavir, nelfinavir eller indinavir, eller azol-antimykotika slik som ketokonazol eller itrakonazol, makrolidantibiotika).
- CYP3A4-induktorer: Samtidig bruk av CYP3A4-induktorer og buprenorfin kan redusere plasmakonsentrasjonen av buprenorfin, noe som potensielt kan føre til suboptimal behandling av opioidavhengighet med buprenorfin. Det anbefales at pasienter som får buprenorfin/nalokson bør overvåkes nøye dersom induktorer (f.eks. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, rifampicin) gis samtidig. Det kan være nødvendig å justere buprenorfindosen eller dosen med CYP3A4-induktorer tilsvarende.
- samtidig bruk av MAO-hemmere kan føre til at opioidene får overdreven effekt, basert på erfaring med morfin.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelig data om bruk av Suboxone blant gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent.

Mot slutten av svangerskapet kan buprenorfin indusere respirasjonsdepresjon hos det nyfødte barnet selv etter kort tids bruk. Langvarig bruk av buprenorfin i løpet av de siste tre månedene av svangerskapet kan forårsake abstinenssymptomer hos det nyfødte barnet (f.eks. hypertoni, neonatal tremor, neonatal uro, myoklonus eller kramper). Syndromet er vanligvis forsinket i flere timer til flere dager etter fødselen.

På grunn av den lange halveringstiden til buprenorfin bør det vurderes neonatal overvåking i flere dager mot slutten av svangerskapet for å forebygge risiko for respirasjonsdepresjon eller abstinenssymptomer hos nyfødte.

Videre bør bruken av buprenorfin/nalokson under svangerskapet vurderes av lege. Buprenorfin/nalokson bør bare brukes under svangerskapet hvis den potensielle fordelene oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

#### Amming

Det er ukjent om nalokson blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Buprenorfin og dets metabolitter utskilles i morsmelk. Under studier på rotter ble det funnet at buprenorfin hemmer melkedannelse. Derfor skal amming opphøre under behandling med Suboxone.

#### Fertilitet

Dyrestudier har vist en reduksjon i kvinnelig fertilitet ved høye doser (systemisk eksponering > 2,4 ganger human eksponering ved maksimal anbefalt dose på 24 mg buprenorfin, basert på AUC). Se pkt. 5.3.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Buprenorfin/nalokson har liten til moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner når det gis til opioidavhengige pasienter. Dette produktet kan forårsake døsighet, svimmelhet eller nedsatt tenkeevne, spesielt under behandlingsstart og ved dosejustering. Dersom det tas sammen med alkohol eller legemidler som virker hemmende på sentralnervesystemet, vil effekten trolig være tydeligere (se pkt. 4.4 og 4.5).

Pasienter bør advares mot å kjøre eller bruke farlige maskiner i tilfelle buprenorfin/nalokson påvirker evnen til å utføre slike aktiviteter (se pkt. 4.4 og 4.5).

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De oftest rapporterte behandlingsrelaterte bivirkninger som er rapportert i løpet av pivotale kliniske utprøvinger er forstoppelse og symptomer ofte forbundet med seponering (dvs. søvnløshet, hodepine, kvalme, hyperhidrose og smerte). Enkelte rapporter om anfall, brekninger, diaré, og forhøyede leverfunksjonsprøver ble ansett som alvorlige.

#### Tabell over bivirkninger

Tabell 1 oppsummerer bivirkningene rapportert fra pivotale kliniske utprøvinger, der 342 av 472 pasienter (72,5 %) meldte om bivirkninger samt bivirkninger rapportert etter markedsføring.

Hyppigheten av mulige bivirkninger angitt nedenfor er definert på følgende måte:

Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

**Tabell 1: Behandlingsrelaterte bivirkninger rapportert i kliniske utprøvinger av buprenorfin/nalokson samt etter markedsføring**

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
-------------------	---------------	---------	----------------	------------

<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>		Influenta Infeksjon Faryngitt Rhinit	Urinveisinfeksjon Vaginal infeksjon	
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>			Anemi Leukocytose Leukopeni Lymfadenopati Trombocytopeni	
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>			Overfølsomhet	Anafylaktisk sjokk
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>			Redusert appetitt Hyperglykemi Hyperlipidemi Hypoglykemi	
<i>Psykiatriske lidelser</i>	Søvnløshet	Angst Depresjon Redusert libido Nervøsitet Unormale tanker	Unormale drømmer Agitasjon Apati Depersonalisering Narkotikaavhengighet Euforisk sinnstemning Fiendtlighet	Hallusinasjon
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Hodepine	Migrene Svimmelhet Hypertoni Parestesi Somnolens	Hukommelsestap Hyperkinesi Anfall Taleforstyrrelser Skjelving	Hepatisk encefalopati Synkope
<i>Øyesykdommer</i>		Amblyopi Lakrimal lidelse	Konjunktivitt Miose	
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>				Vertigo
<i>Hjertesykdommer</i>			Angina pectoris Bradykardi Hjerteinfarkt Palpitasjoner Takykardi	
<i>Karsykdommer</i>		Hypertensjon Vasodilatasjon	Hypotensjon	Ortostatisk hypotensjon
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>		Hoste	Astma Dyspné Gjesping	Bronko-spasmer Respirasjons-depresjon
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Forstoppelse Kvalme	Abdominalsmerter Diaré Dyspepsi Flatulens Oppkast	Munnsår Misfarget tunge	
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>				Hepatitt Akutt hepatitt Gulsott Hepatisk nekrose Hepatorenalt syndrom

<i>Hud-og underhudssykdommer</i>	Hyperhidrose	Kløe Utslett Urtikaria	Akne Alopeci Eksfoliativ dermatitt Tørr hud Knuter i huden	Angioødem
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>		Ryggmerter Artralgi Muskelkramper Myalgi	Artritt	
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>		Unormal urin	Albuminuri Dysuri Hematuri Nyresten Urinretensjon	
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>		Erekttil dysfunksjon	Amenoré Ejakulasjonslidelse Menoragi Metroragi	
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Abstinenssyndrom	Asteni Brystmerter Frysninger Pyreksi Malaise Smerte Perifer ødem	Hypotermi	Neonatalt abstinenssyndrom (se pkt. 4.6)
<i>Undersøkelser</i>		Unormal leverfunksjonstest Vektreduksjon	Økt blodkreatinin	Økning i transaminaser
<i>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</i>		Skade	Heteslag	

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I tilfeller med intravenøs misbruk av narkotika kan noen rapporterte bivirkninger tilskrives selve misbruket og ikke legemidlet og disse inkluderer lokale reaksjoner, iblant septiske (abscess, cellulitt), og potensielt alvorlig akutt hepatitt og andre akutte infeksjoner, som lungebetennelse, endokarditt (se pkt. 4.4). Hos pasienter med betydelig narkotikaavhengighet, kan begynnende behandling med buprenorfin føre til abstinenssyndromer lignende de som forbindes med nalokson (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via **det nasjonale meldeystemet som beskrevet i Vedlegg V**.

## **4.9 Overdosering**

#### Symptomer

Respirasjonsdepresjon som et resultat av hemming av sentralnervesystemet, er det viktigste symptomet som krever inngrep i tilfelle overdose, fordi det kan føre til respirasjonsstans og død. Tegn på overdose inkluderer også søvnighet, amblyopi, miose, hypotensjon, kvalme, oppkast og/eller taleforstyrrelser.

## Behandling

Generelle støttende tiltak bør iverksettes, inkludert nøye overvåking av pasientens respiratoriske og kardiale status. Symptomatisk behandling av respirasjonsdepresjon og standard intensive behandlingstiltak bør iverksettes. Åpne luftveier og assistert eller kontrollert pusting må sikres. Pasienten bør overføres til et område der fullstendige gjenopplivingsfasiliteter er tilgjengelig.

Hvis pasienten kaster opp må man sørge for å hindre at oppkastet aspireres.

Bruk av en opioid antagonist (dvs. nalokson) anbefales, til tross for den beskjedne effekten stoffet har i reversering av luftveissymptomene til buprenorfin sammenlignet med dets effekt på opioider som er fulle agonister.

Hvis nalokson brukes, bør den lange virkningstiden til buprenorfin tas hensyn til ved bestemmelse av varighet på medisinsk behandling og overvåking for å reversere effektene av en overdose. Nalokson kan fjernes raskere enn buprenorfin, noe som muliggjør at tidligere kontrollerte symptomer på buprenorfinoverdose kommer tilbake, så det kan være nødvendig med en kontinuerlig infusjon. Hvis infusjon ikke er mulig, kan det være nødvendig med gjentatt dosering med nalokson. Innledende doser av nalokson kan være opp til 2 mg og gjentas hvert 2.–3. minutt frem til det oppnås ønsket respons, men startdosen må ikke overskride 10 mg. Pågående intravenøs infusjonshastighet skal titreres i henhold til pasientens respons.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre legemidler med virkning på nervesystemet, legemidler ved opioidavhengighet, ATC-kode: N07BC51.

#### Virkningsmekanisme

Buprenorfin er en opioid partiell agonist/antagonist som binder seg til  $\mu$  og  $\kappa$  (kappa) opioidreseptorer i hjernen. Preparatets aktivitet i opioid vedlikeholdsbehandling tilskrives sakte reversible egenskaper med  $\mu$ -opioid reseptorer som over en lengre periode kan redusere avhengige pasienters behov for narkotika.

Maksimal effekt av opioide agonister ble observert i kliniske farmakologistudier av opioidavhengige personer.

Nalokson er en antagonist til  $\mu$ -opioidreseptorer. Når det gis oralt eller sublingvalt i vanlige doser til pasienter som opplever opioidabstinenser viser nalokson lite eller ingen farmakologisk effekt på grunn av dets nesten fullstendige first-pass metabolisme. Men når det gis intravenøst til opioidavhengige personer forårsaker nalokson i Suboxone betydelige opioidantagonistiske effekter og opioidabstinenser, og hindrer derfor intravenøst misbruk.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhetsdata for buprenorfin/nalokson er primært hentet fra en ettårig klinisk studie som omfatter en 4-ukers randomisert dobbeltblind sammenlikning av buprenorfin/nalokson, buprenorfin og placebo etterfulgt av en 48 ukers sikkerhetsstudie av buprenorfin/nalokson. I denne studien ble 326 heroinavhengige pasienter tilfeldig gitt enten 16 mg buprenorfin/nalokson per dag, 16 mg buprenorfin per dag, eller placebo. For pasienter randomisert til en av de aktive behandlingene, begynte dosering med 8 mg buprenorfin på dag 1, etterfulgt av 16 mg (to 8 mg) av buprenorfin på dag 2. På dag 3 ble de som var randomisert til å motta buprenorfin/nalokson byttet til kombinasjonstabletten. Pasientene ble fulgt opp daglig på klinikken (mandag til fredag) for dosering og effektvurderinger. Ta-hjemme-doser ble gitt for helgene. Studiens primære sammenlikning var å vurdere effekten av buprenorfin og buprenorfin / nalokson individuelt mot placebo. Andelen av de urinprøvene som ble tatt tre ganger i uken og som var negative for opioider annet enn studieopioider,

var statistisk høyere for både buprenorfin/nalokson kontra placebo ( $p < 0,0001$ ) og buprenorfin kontra placebo ( $p < 0,0001$ ).

I en dobbeltblind, dobbeldummy, parallellgruppestudie som sammenlignet buprenorfin etanolløsning med en fullt agonistisk aktiv kontroll ble 162 studieobjekter randomisert til å motta den etanoliske sublingvale løsningen av buprenorfin i doser på 8 mg/dag (en dose som er sammenlignbar med en daglig dose av 12 mg buprenorfin/nalokson), eller to relativt lave doser aktiv kontroll, en av disse var nok til å fungere som et alternativ til placebo, i løpet av en 3 til 10 dagers oppstartsfase, en 16-ukers vedlikeholdsfase og en 7 ukers avrusningsfase. Buprenorfin ble titrert til vedlikeholdsdose ved dag 3, og aktive kontrolldoser ble titrert mer gradvis. Basert på andelen pasienter som fortsatte behandling og andelen urinprøver som ble tatt tre ganger i uken og som var negative for opioider annet enn studieopioider, viste buprenorfin seg mer effektivt enn den lave kontroll dosen når det gjaldt å beholde heroinavhengige pasienter i behandling og redusere deres bruk av opioider under behandling. Effektiviteten av buprenorfin, 8 mg per dag, lignet den som ble vist for den moderate aktive kontroll dosen, men ekvivalens ble ikke påvist.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Buprenorfin

#### *Absorpsjon*

Når buprenorfin tas oralt gjennomgår det first-pass metabolisme med N-dealkylering og glukuronidering i tynntarmen og leveren. Oral bruk av dette legemidlet er derfor ikke hensiktsmessig.

Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås 90 minutter etter at medisinen gis sublingvalt. Plasmanivåer av buprenorfin økte ved sublingval dose av buprenorfin/nalokson. Buprenorfinets  $C_{max}$  og AUC økte med økningen i dose (i størrelsesorden 4-16 mg), selv om økningen ikke var doseproporsjonal.

Farmakokinetisk parameter	Suboxone 4 mg	Suboxone 8 mg	Suboxone 16 mg
$C_{max}$ ng/ml	1,84 (39)	3,0 (51)	5,95 (38)
AUC <sub>0-48</sub> time ng/ml	12,52 (35)	20,22 (43)	34,89 (33)

#### *Distribusjon*

Absorpsjonen av buprenorfin etterfølges av en hurtig distribusjonsfase (distribusjonen har en halveringstid på 2 til 5 timer).

#### *Biotransformasjon og eliminasjon*

Buprenorfin metaboliseres av 14-N-dealkylering og glukuronidering av det overordnede molekylet og den dealkylerte metabolitten. Kliniske data bekrefter at CYP3A4 er ansvarlig for N-dealkylering av buprenorfin. N-dealkylbuprenorfin er en  $\mu$ -opioidagonist med svak egenaktivitet.

Eliminering av buprenorfin er bi- eller tri-eksponensiell, og har en gjennomsnittlig halveringstid fra plasma på 32 timer.

Buprenorfin elimineres i avføringen ved biliær ekskresjon av de glukuroniderte metabolittene (70 %), resten elimineres i urinen.

### Nalokson

#### *Absorpsjon og distribusjon*

Etter at det gis intravenøst distribueres nalokson raskt (halveringstid for distribusjon ~ 4 minutter). Etter at det gis oralt er nalokson knapt detekterbart i plasma; etterfulgt sublingval administrasjon av buprenorfin/nalokson er konsentrasjonene av nalokson i plasma lav og reduseres raskt.



### *Biotransformasjon*

Legemidlet metaboliseres i leveren, primært ved glukuronidering, og skilles ut gjennom urinen. Nalokson har en gjennomsnittlig halveringstid fra plasma på 1,2 timer.

### Spesielle pasientgrupper

#### *Eldre*

Ingen farmakokinetiske data for eldre pasienter er tilgjengelig.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Renal eliminasjon spiller en relativt liten rolle (~ 30 %) i total clearance av buprenorfin/nalokson. Ingen endring av dose basert på nyrefunksjonen er nødvendig, men forsiktighet anbefales når pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon behandles (se pkt. 4.3).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken for buprenorfin og nalokson ble evaluert i en studie utført etter markedsføring.

Tabell 3 oppsummerer resultatene fra en klinisk studie der eksponering etter administrasjon av en enkelt dose med Suboxone 2,0/0,5 mg (buprenorfin/nalokson) sublingviale tablett ble fastslått hos friske personer samt hos personer med nedsatt leverfunksjon.

<b>Tabell 3. Effekt av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetiske parametere for buprenorfin og nalokson etter administrasjon av SUBOXONE (endring sammenlignet med friske personer)</b>			
<b>PK-parameter</b>	<b>Lettere nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Klasse A) (n=9)</b>	<b>Moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Klasse B) (n=8)</b>	<b>Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Klasse C) (n=8)</b>
<b>Buprenorfin</b>			
C <sub>max</sub>	1.2 ganger økning	1.1 ganger økning	1.7 ganger økning
AUC <sub>last</sub>	Ligner kontrollgruppe	1.6 ganger økning	2.8 ganger økning
<b>Nalokson</b>			
C <sub>max</sub>	Ligner kontrollgruppe	2.7 ganger økning	11.3 ganger økning
AUC <sub>last</sub>	0.2 ganger lavere	3.2 ganger økning	14.0 ganger økning

Generelt økte plasmaeksponering for buprenorfin ca. 3 ganger hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, mens plasmaeksponering for nalokson økte 14 ganger ved alvorlig nedsatt leverfunksjon.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Kombinasjonen av buprenorfin og nalokson har blitt undersøkt i akutte og gjentatte dosetoksisitetsstudier (opp til 90 dager på rotter) hos dyr. Ingen synergistisk økning av toksisitet har

blitt observert. Bivirkninger var basert på den kjente farmakologiske virkningen av opioid agonistisk og/eller antagonistiske stoffer.

Kombinasjonen (4:1) av buprenorfinhydroklorid og naloksonhydroklorid var ikke mutagent i en bakteriell mutasjonsundersøkelse (Ames-test), og var ikke klastogent i en *in vitro* cytogenetisk analyse i humane lymfocytter eller en intravenøs mikronukleustest hos rotter.

Reproduksjonsstudier med buprenorfin og nalokson (ratio 1:1) gitt peroralt indikerte at embryodødelighet forekom hos rotter ved tilstedeværelse av maternal toksisitet ved alle doser. Den laveste undersøkte dosen representerte eksponeringsrater av 1x maksimal human terapeutisk dose for buprenorfin og 5x maksimal terapeutisk dose for nalokson regnet som mg/m<sup>2</sup>. Ingen utviklingsmessig toksisitet ble observert i kaniner ved maternalt toksiske doser. Videre har ingen teratogenitet blitt observert hos rotter eller kaniner. Det har ikke blitt utført noe peri-postnatalt studium med buprenorfin/nalokson, men maternal peroral buprenorfin gitt i høye doser under svangerskap og diegiving resulterte i vanskelig fødsel (kanskje som et resultat av den sedative effekten til buprenorfin), høy neonatal dødelighet, og en noe forsinket utvikling av noen nevrologiske funksjoner (underlagskorrigering refleks og skrekkeaksjon) hos nyfødte rotter.

Daglig administrasjon av buprenorfin hos rotter gav, ved doser på 500 ppm eller mer, en reduksjon i fertilitet vist ved reduserte unnfangelsesrater blant hunnkjønn. En daglig dose på 100 ppm (beregnet eksponering for buprenorfin var ca 2,4x human dose på 24 mg basert på AUC, plasmanivået av nalokson var under deteksjonsgrensen hos rotter) hadde ingen negativ effekt på fertilitet hos hunkjønn.

En karsinogenitetsstudie med buprenorfin/nalokson ble utført på rotter ved doser på 7, 30 og 120 mg/kg/dag, med estimert eksponeringsrate på 3 til 75 ganger human daglig sublingval dose på 16 mg regnet som mg/m<sup>2</sup>. Statistisk signifikant økning i forekomsten av godartede testikkelinterstitielle (Leydigs) celleadenomer ble observert i alle doseringsgrupper.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Laktosemonohydrat  
Mannitol  
Maisstivelse  
Povidon K 30  
Sitronsyre vannfri  
Natriumsitrat  
Magnesiumstearat  
Acesulfamkalium  
Naturlig smak av sitron og lime

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

7 tabletter i blisterpakninger Papir/Aluminium/Nylon/Aluminium/PVC.

28 tabletter i blisterpakninger Papir/Aluminium/Nylon/Aluminium/PVC.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemidler samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Indivior UK Limited  
103-105 Bath Road  
Slough  
Berkshire  
SL1 3UH  
Storbritannia

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/06/359/005

EU/1/06/359/006

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. september 2006

Dato for siste fornyelse: 26. september 2011

## **11. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Reckitt Benckiser Healthcare (UK) Ltd  
Dansom Lane  
Hull, East Yorkshire  
HU8 7DS  
Storbritannia

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt særlig og begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency)

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringsystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis datoene for innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL VISES PÅ YTRE EMBALLASJE****PAKKE MED 7 og 28 TABLETTER 2 mg STYRKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingvaltabletter  
buprenorfin/nalokson

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver sublingvaltablett inneholder 2 mg buprenorfin (som hydroklorid) og 0,5 mg nalokson (som hydrokloriddihydrat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktosemonohydrat.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD**

7 sublingvaltabletter  
28 sublingvaltabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Sublingval bruk  
Må ikke svelges.  
Hold tablett under tungen til den er oppløst.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**



**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Indivior UK Limited  
103-105 Bath Road  
Slough, Berkshire SL1 3UH  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/06/359/001 2 mg sublingvaltabletter 7  
EU/1/06/359/002 2 mg sublingvaltabletter 28

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingvaltabletter

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**PAKKE MED 7 og 28 ABLETTER 2 mg STYRKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingvaltabletter  
buprenorfin/nalokson

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Indivior UK Limited

**3. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL VISES PÅ YTRE EMBALLASJE****PAKKE MED 7 og 28 TABLETTER 8 mg STYRKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Suboxone 8 mg/2 mg sublingvaltabletter  
buprenorfin/nalokson

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver sublingvaltablett inneholder 8 mg buprenorfin (som hydroklorid) og 2 mg nalokson (som hydrokloriddihydrat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktosemonohydrat.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD**

7 sublingvaltabletter  
28 sublingvaltabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Sublingval bruk  
Må ikke svelges.  
Hold tablett under tungen til den er oppløst.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Indivior UK Limited  
103-105 Bath Road  
Slough, Berkshire SL1 3UH  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/06/359/003      8 mg sublingvaltabletter 7  
EU/1/06/359/004      8 mg sublingvaltabletter 28

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Suboxone 8 mg/2 mg sublingvaltabletter

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**PAKKE MED 7 og 28 TABLETTER 8 mg STYRKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Suboxone 8 mg/2 mg sublingvaltabletter  
buprenorfin/nalokson

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Indivior UK Limited

**3. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL VISES PÅ YTRE EMBALLASJE**

**PAKKE MED 7 og 28 TABLETTER 16 mg STYRKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Suboxone 16 mg/4 mg sublingvaltabletter  
buprenorfin/nalokson

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver sublingvaltablett inneholder 16 mg buprenorfin (som hydroklorid) og 4 mg nalokson (som hydrokloriddihydrat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktosemonohydrat.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD**

7 sublingvaltabletter  
28 sublingvaltabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Sublingval bruk  
Må ikke svelges.  
Hold tablett under tungen til den er oppløst.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Indivior UK Limited  
103-105 Bath Road  
Slough, Berkshire SL1 3UH  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/06/359/005      16 mg sublingvaltabletter 7  
EU/1/06/359/006      16 mg sublingvaltabletter 28

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Suboxone 16 mg/4 mg sublingvaltabletter

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**PAKKE MED 7 og 28 TABLETTER 16 mg STYRKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Suboxone 16 mg/4 mg sublingvaltabletter  
buprenorfin/nalokson

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Indivior UK Limited

**3. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**



## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingvaltabletter buprenorfin/nalokson

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Suboxone er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Suboxone
3. Hvordan du bruker Suboxone
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Suboxone
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Suboxone er og hva det brukes mot**

Suboxone brukes til behandling av avhengighet av opioider (narkotiske stoffer) som heroin eller morfin for narkomane som har samtykket i å bli behandlet for sin avhengighet. Suboxone er til bruk av voksne og ungdom over 15 år som også får medisinsk, sosial og psykologisk støtte.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Suboxone**

##### **Bruk ikke Suboxone**

- dersom du er allergisk overfor buprenorfin, nalokson eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemiddelet (se avsnitt 6).
- dersom du har **alvorlige pusteproblemer**
- dersom du har **alvorlige leverproblemer**
- dersom du er beruset pga alkohol eller har skjelving, svetting, angst, forvirring eller hallusinasjoner forårsaket av alkohol
- dersom du tar naltrekson eller nalmefen for behandling av avhengighet av alkohol eller opioider.

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

**Rådfør deg med lege før du bruker Suboxone hvis du har:**

- astma eller andre pusteproblemer
- en leversykdom, som hepatitt
- lavt blodtrykk
- nylig oppstått hodeskade eller hjernesykdom
- en urinveissykdom (spesielt i forbindelse med forstørret prostata hos menn)
- en nyresykdom
- problemer med skjoldbruskkjertelen
- sykdom i binyrebarken (adrenokortikal lidelse, f.eks. Addisons sykdom)

## Viktige ting som du må være klar over:

- **Ytterligere overvåking**  
Det kan være legen vil overvåke deg nøyerer hvis du er under 18 eller over 65 år. Dette legemidlet skal ikke tas av personer under 15 år.
- **Feilbruk og misbruk**  
Dette legemidlet kan være et mål for personer som misbruker reseptbelagte legemidler, og bør oppbevares på et trygt sted for å beskytte det mot tyveri. **Gi aldri dette legemidlet til noen andre.** Det kan føre til død eller skade dem på andre måter.
- **Pusteproblemer**  
Noen personer har dødd av respirasjonssvikt (manglende pusteevne) etter misbruk av dette legemidlet eller bruk i kombinasjon med andre legemidler som virker hemmende på sentralnervesystemet, som alkohol, benzodiazepiner (beroligende midler), eller andre opioider.  
  
Dette legemidlet kan forårsake alvorlig, muligens dødelig, respirasjonsdepresjon (reduisert evne til å puste) hos barn og ikke-avhengige personer i tilfeller ved utilsiktet eller tilsiktet inntak.
- **Avhengighet**  
Dette produktet kan føre til avhengighet.
- **Abstinenssymptomer**  
Dette produktet kan forårsake abstinenssymptomer hvis det tas mindre enn seks timer etter at du har brukt et korttidsvirkende opioid (f.eks. morfin, heroin) eller under 24 timer etter bruk av et langtidsvarende opioid som f.eks. metadon.  
  
Suboxone kan også forårsake abstinenssymptomer dersom behandlingen brått avsluttes.
- **Leverskade**  
Leverskade har blitt rapportert etter inntak av Suboxone, spesielt ved feilbruk av legemidlet. Dette kan også være forårsaket av virusinfeksjoner (kronisk hepatitt C), alkoholmisbruk, anoreksi eller bruk av andre legemidler som kan skade leveren (se avsnitt. 4). **Legen din kan ta regelmessige blodprøver for å overvåke tilstanden til leveren. Rådfør deg med lege før du starter behandling med Suboxone dersom du har leverproblemer.**
- **Blodtrykk**  
Dette produktet kan føre til plutselig senking av blodtrykket, noe som forårsaker at du føler deg svimmel hvis du reiser deg for fort opp fra sittende eller liggende tilstand.
- **Diagnostisering av urelaterte medisinske tilstander**  
Dette legemidlet kan skjule smertesyntomer som kunne bistått i diagnostisering av enkelte sykdommer. Ikke glem å informere legen din hvis du tar dette legemidlet.

## Andre legemidler og Suboxone

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Noen legemidler kan øke bivirkningene av Suboxone og kan noen ganger forårsake svært alvorlige reaksjoner. Ikke bruk noen andre legemidler når du tar Suboxone, uten å rådføre deg med lege først, spesielt:

- **Benzodiazepiner** (til bruk for behandling av angst eller søvnforstyrrelser) som diazepam, temazepam, alprazolam. Legen din vil forskrive riktig dose til deg. **Hvis det tas feil dose av benzodiazepiner, kan det føre til død som følge av respirasjonssvikt (manglende pusteevne).**

- **Andre legemidler som gjør deg søvnnig**, som brukes til å behandle sykdommer som angst, søvnløshet, kramper/anfall, smerter. Disse typene legemidler vil redusere årvåkenheten din og gjør det vanskelig å kjøre og bruke maskiner. De kan også forårsake depresjon i sentralnervesystemet, noe som er svært alvorlig. Nedenfor finner du en liste med eksempler på disse typene legemidler:
  - andre legemidler som inneholder opioider, som metadon, enkelte smertestillende og hostedempende midler.
  - antidepressive midler (brukes til å behandle depresjon) som isokarboksazid, fenelzin, selegilin, tranlylcypromin og valproat, kan øke effekten av dette legemidlet.
  - beroligende H1-reseptorantagonister (brukes til å behandle allergiske reaksjoner), som difenhydramin og klorfeniramin.
  - barbiturater (brukes til å innlede søvn eller sedasjon), som fenobarbital, sekobarbital.
  - beroligende midler (brukes til å innlede søvn eller sedasjon), som kloralhydrat.
- klonidin (brukes til å behandle høyt blodtrykk) kan forlenge effekten av dette legemidlet.
- antiretrovirale midler (brukes til å behandle HIV), som ritonavir, nelfinavir, indinavir, kan øke effekten av dette legemidlet.
- noen midler mot sopp (brukes til å behandle soppinfeksjoner), som ketokonazol, itrakonazol, enkelte antibiotika, kan forlenge effekten av dette legemidlet.
- noen legemidler kan redusere effekten av Suboxone. Disse inkluderer legemidler som brukes til å behandle epilepsi (som karbamazepin og fenytoin), og legemidler som brukes til å behandle tuberkulose (rifampicin).
- naltrekson og nalmefen (legemidler som brukes for å behandle avhengighetslidelser) kan hindre den terapeutiske effekten av Suboxone. De bør ikke tas samtidig med behandling med Suboxone fordi du kan oppleve plutselig forekomst av langvarige og intense abstinenser.

### **Inntak av Suboxone sammen med mat, drikke og alkohol**

Alkohol kan øke søvnnighet og risikoen for respirasjonssvikt dersom det inntas sammen med Suboxone. **Ikke ta Suboxone sammen med alkohol.** Ikke svelg eller innta noen form for mat eller drikke før tablettene er fullstendig oppløst.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

Risikoen ved bruk av Suboxone blant gravide kvinner er ikke kjent. Si fra til legen din dersom du er gravid eller planlegger å bli gravid. Legen vil bestemme om behandlingen skal fortsettes med en alternativ medisin.

Ved inntak under svangerskap, spesielt mot slutten av svangerskapet, kan legemidler som Suboxone forårsake abstinenssymptomer, inkludert pusteproblemer, hos nyfødte. Dette kan inntre flere dager etter fødselen.

Dette legemidlet skal ikke brukes ved amming siden Suboxone går over i morsmelk.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for legemiddel.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Suboxone kan forårsake søvnnighet. Dette kan forekomme oftere i de første ukene av behandlingen når dosen endres, men det kan også skje hvis du drikker alkohol eller tar andre beroligende midler samtidig med Suboxone. Ikke kjør, bruk verktøy eller maskiner eller utfør farlige aktiviteter før du vet hvordan dette legemidlet påvirker deg.

### **Suboxone inneholder laktose**

Hvis du har blitt fortalt av legen din at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

### **3. Hvordan du bruker Suboxone**

Behandlingen forskrives og følges opp av leger som er erfarne innen behandling av stoffavhengighet.

Legen din vil avgjøre hvilken dose som er riktig for deg. Under behandlingen kan legen justere dosen, avhengig av hvordan du reagerer på legemidlet. Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

#### **Behandlingsstart**

Anbefalt startdose for voksne og ungdom over 15 år er én eller to tabletter med 2 mg/0,5 mg Suboxone. Ytterligere én eller to tabletter med 2 mg/0,5 mg Suboxone kan gis på dag 1, avhengig av dine behov.

Klare tegn til abstinenser bør være tydelig før du tar din første dose Suboxone. Legens vurdering av om du er klar for behandling vil avgjøre tidspunktet for den første Suboxonedosen.

- Start av behandling med Suboxone samtidig som man er heroinavhengig

Hvis du er heroinavhengig eller avhengig av et korttidsvirkende opioid bør den første dosen med Suboxone tas når tegn på abstinens oppstår, men ikke mindre enn 6 timer etter at du sist brukte opioider.

- Start av behandling med Suboxone samtidig som man er metadonavhengig

Hvis du går på metadon eller et langtidsvirkende opioid, skal metadondosen ideelt sett reduseres til under 30 mg/dag før du begynner behandling med Suboxone. Den første dosen av Suboxone bør tas når tegn på abstinens oppstår, men ikke mindre enn 24 timer etter at du sist brukte metadon.

#### **Slik tar du Suboxone**

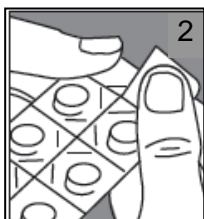
- Ta dosen én gang om dagen ved å plassere tablettene under tungen.
- Behold tablettene på plass under tungen til de er **fullstendig oppløst**. Dette kan ta 5-10 minutter.
- Ikke tygg eller svelg tablettene, da legemidlet ikke vil virke og du kan få abstinenssymptomer.

Ikke innta noe mat eller drikk før tablettene er fullstendig oppløst.

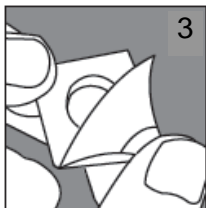
#### **Hvordan få tablettene ut av gjennomtrykkspakningen**



1 – Ikke trykk tablettene gjennom folien.



2 – Skill ut én enkel del av gjennomtrykkspakningen ved å rive langs de perforerte linjene.



3 – Begynn fra kanten der forseglingen er hevet, og trekk av folien på baksiden for å få ut tablett.

Hvis pakningen er skadd, må du kaste tablett.

### **Dosejustering og vedlikeholdsbehandling:**

I dagene etter at du har startet behandlingen din kan legen din øke Suboxone-dosen avhengig av dine behov. Hvis du får inntrykk av at effekten av Suboxone er for sterk eller for svak, må du ta kontakt med lege eller apotek. Maksimal daglig dose er 24 mg.

Etter en tid med vellykket behandling kan du bli enig med legen din om å gradvis redusere dosen til en lavere vedlikeholdsdose.

### **Avslutte behandling**

Avhengig av tilstanden din kan dosen med Suboxone fortsettes å reduseres under nøye medisinsk tilsyn, og til slutt stoppes.

Du må ikke på noen måte endre eller stanse behandlingen uten samtykke fra legen som behandler deg.

### **Dersom du tar for mye av Suboxone**

Hvis du eller noen andre tar for mye av dette legemidlet, må du dra eller fraktes til et akuttmottak eller sykehus for behandling umiddelbart, ettersom en overdose med Suboxone kan forårsake alvorlige og livstruende pusteproblemer.

Symptomer på overdose kan inkludere følelsen av å være søvnig og ukoordinert med nedsatte reflekser, tåkesyn og/eller sløret tale. Du kan ha problemer med å tenke klart og puste mye langsommere enn det som er normalt for deg.

### **Dersom du har glemt å ta Suboxone**

Snakk med legen din så snart som mulig hvis du glemmer en dose.

### **Dersom du avbryter behandling med Suboxone**

Du må ikke endre behandlingen på noen måte eller avbryt behandlingen uten samtykke fra behandlende lege. **Plutselig avbrutt behandling kan føre til abstinenssymptomer.**

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Si umiddelbart fra til legen din eller oppsøk øyeblikkelig medisinsk hjelp** dersom du opplever bivirkninger, for eksempel:

- hevelse i ansikt, lepper, tunge eller svelg som kan forårsake vanskeligheter med å svelge eller puste, alvorlig elveblest. Dette kan være tegn på en livstruende allergisk reaksjon.
- søvnighet og mangel på koordinasjon, tåkesyn, utydelig tale, manglende evne til å tenke godt eller klart, eller mye langsommere pust enn det som er normalt for deg.

**Meld også øyeblikkelig fra til legen din dersom** du opplever bivirkninger som:

- alvorlig tretthet, kløe med gulfarging av hud eller øyne. Dette kan være symptomer på leverskade.
- du ser eller hører ting som ikke er der (hallusinasjoner).

<b>Bivirkninger rapportert med Suboxone</b>
<i>Svært vanlige bivirkninger (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer):</i>
Søvnløshet, forstoppelse, kvalme, overdreven svetting, hodepine, abstinenssyndrom
<i>Vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 10 personer):</i>
Vekttap, hevelse (hender og føtter), søvnighet, angst, nervøsitet, prikking, depresjon, nedsatt sexlyst, økning i muskelspenning, unormal tankevirksomhet, økt tåredannelse (rennende øyne) eller andre tåreforstyrrelser, tåkesyn, rødming, økt blodtrykk, migrene, rennende nese, sår hals og smertefull svelging, økt hoste, urolig mage eller annet magebesvær, diaré, unormal leverfunksjon, luft i magen, brekninger, utslett, kløe, elveblest, smerte, leddsmerte, muskelsmerte, leggekramper (muskelspasmer), vansker med å få eller beholde ereksjon, unormal urin, magesmerter, ryggsmertor, svakhet, infeksjon, frysninger, brystmerter, feber, influensalignende symptomer, følelse av generelt ubehag, ulykkesskade forårsaket av manglende årvåkenhet eller koordinasjon, besvimelse og svimmelhet.
<i>Mindre vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 100 personer):</i>
Hovne kjertler (lymfeknuter), uro, skjelving, unormale drømmer, overdreven muskelaktivitet, depersonalisering (du føler deg ikke som deg selv), medisinavhengighet, hukommelsestap (minneforstyrrelse), likegyldighet, overdreven følelse av velvære, kramper (anfall), talevansker, sammentrukne pupiller, vanskeligheter med vannlating, øyebetennelse eller infeksjon, rask eller langsom hjerterytme, lavt blodtrykk, hjertebank, hjerteinfarkt, tetthet i brystet, kortpustethet, astma, gjesping, smerte og sår i munnen, misfarging av tungen, akne, knuter i huden, hårtap, tørr eller skjellede hud, betennelse i leddene, urinveisinfeksjon, unormale blodprøver, blod i urin, unormal ejakulasjon, menstruasjons- eller vaginalproblemer, nyrestein, protein i urinen, smertefull eller treg vannlating, overfølsomhet for varme eller kulde, heteslag, mangel på appetitt samt aggresjon.
<i>Ikke kjent (frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):</i>
Plutselige abstinenssymptomer forårsaket av bruk av Suboxone for tidlig etter bruk av illegale opioider, abstinenssymptomer hos nyfødte. Sakte eller vanskelig åndedrett, leverskade med eller uten gulsott, hallusinasjoner, hevelse i ansikt og hals eller livstruende allergiske reaksjoner, fall i blodtrykk ved endring av posisjon fra sittende eller liggende til stående. Feilbruk av dette legemidlet ved å injisere det kan føre til abstinenssymptomer, infeksjoner, andre hudreaksjoner og potensielt alvorlige leverproblemer (se Advarsler og forsiktighetsregler).

#### Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#)

som beskrevet i Vedlegg V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Suboxone**

Oppbevares utilgjengelig for barn og andre medlemmer av husstanden.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser. Suboxone kan imidlertid være et mål for personer som misbruker reseptbelagte legemidler. Oppbevar dette legemidlet på et trygt sted for å beskytte det mot tyveri.

Oppbevar blisteret på en trygg plass.

Du skal aldri åpne blisteret før det skal brukes.

Ikke ta dette legemidlet mens barn ser på.

Dersom noen har tatt dette legemidlet ved et uhell, eller dersom inntak mistenkes, skal det øyeblikkelig tas kontakt med en legevakt eller sykehus.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Suboxone**

- Virkestoffer er buprenorfin og nalokson.  
Hver 2 mg/0,5 mg sublingvaltablett inneholder 2 mg buprenorfin (som hydroklorid) og 0,5 mg nalokson (som hydrokloriddihydrat).
- Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat, mannitol, maisstivelse, povidon K30, vannfri sitronsyre, natriumsitrat, magnesiumstearat, acesulfamkalium og naturlig smak av sitron og lime.

### **Hvordan Suboxone ser ut og innholdet i pakningen**

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingvaltabletter er hvite sekskantede bikonvekse tabletter på 6,5 mm, preget med "N2" på den ene siden.

Pakkes i blister på 7 og 28 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelse**

Indivior UK Limited  
103-105 Bath Road  
Slough  
Berkshire SL1 3UH  
Storbritannia  
Tel. + 800 270 81 901

### **Tilvirker**

Reckitt Benckiser Healthcare (UK) Ltd,



Dansom Lane,  
Hull,  
East Yorkshire HU8 7DS,  
Storbritannia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet, kontakt innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, Ελλάδα, España, Hrvatska, Ireland, Ísland, Italia, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom.

Indivior UK Limited

**Telefon +800 270 81 901**

E-post: PatientSafetyRoW@indivior.com

France

Indivior UK Limited

**Telefon 0800 909 972**

E-post: PatientSafetyFrance@indivior.com

### **Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemiddelet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Suboxone 8 mg/2 mg sublingvaltabletter buprenorfin/nalokson

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Suboxone er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Suboxone
3. Hvordan du bruker Suboxone
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Suboxone
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Suboxone er og hva det brukes mot**

Suboxone brukes til behandling av avhengighet av opioider (narkotiske stoffer) som heroin eller morfin for narkomane som har samtykket i å bli behandlet for sin avhengighet. Suboxone er til bruk av voksne og ungdom over 15 år som også får medisinsk, sosial og psykologisk støtte.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Suboxone**

##### **Bruk ikke Suboxone**

- dersom du er allergisk overfor buprenorfin, nalokson eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemiddelet (se avsnitt 6)
- dersom du har **alvorlige pusteproblemer**
- dersom du har **alvorlige leverproblemer**
- dersom du er beruset pga alkohol eller har skjelving, svetting, angst, forvirring eller hallusinasjoner forårsaket av alkohol
- dersom du tar naltrekson eller nalmefen for behandling av avhengighet av alkohol eller opioider.

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

**Rådfør deg med lege før du bruker Suboxone hvis du har:**

- astma eller andre pusteproblemer
- en leversykdom, som hepatitt
- lavt blodtrykk
- nylig oppstått hodeskade eller hjernesykdom
- en urinveissykdom (spesielt i forbindelse med forstørret prostata hos menn)
- en nyresykdom
- problemer med skjoldbruskkjertelen
- sykdom i binyrebarken (adrenokortikal lidelse, f.eks. Addisons sykdom)

## Viktige ting som du må være klar over:

- **Ytterligere overvåking**  
Det kan være legen vil overvåke deg nøyerer hvis du er under 18 eller over 65 år. Dette legemidlet skal ikke tas av personer under 15 år.
- **Feilbruk og misbruk**  
Dette legemidlet kan være et mål for personer som misbruker reseptbelagte legemidler, og bør oppbevares på et trygt sted for å beskytte det mot tyveri. **Gi aldri dette legemidlet til noen andre.** Det kan føre til død eller skade dem på andre måter.
- **Pusteproblemer**  
Noen personer har dødd av respirasjonssvikt (manglende pusteevne) etter misbruk av dette legemidlet eller bruk i kombinasjon med andre legemidler som virker hemmende på sentralnervesystemet, som alkohol, benzodiazepiner (beroligende midler), eller andre opioider.  
  
Dette legemidlet kan forårsake alvorlig, muligens dødelig, respirasjonsdepresjon (reduisert evne til å puste) hos barn og ikke-avhengige personer i tilfeller ved utilsiktet eller tilsiktet inntak.
- **Avhengighet**  
Dette produktet kan føre til avhengighet.
- **Abstinenssymptomer**  
Dette produktet kan forårsake abstinenssymptomer hvis det tas mindre enn seks timer etter at du har brukt et korttidsvirkende opioid (f.eks. morfin, heroin) eller under 24 timer etter bruk av et langtidsvarende opioid som f.eks. metadon.  
  
Suboxone kan også forårsake abstinenssymptomer dersom behandlingen brått avsluttes.
- **Leverskade**  
Leverskade har blitt rapportert etter inntak av Suboxone, spesielt ved feilbruk av legemidlet. Dette kan også være forårsaket av virusinfeksjoner (kronisk hepatitt C), alkoholmisbruk, anoreksi eller bruk av andre legemidler som kan skade leveren (se avsnitt 4). **Legen din kan ta regelmessige blodprøver for å overvåke tilstanden til leveren. Rådfør deg med lege før du starter behandling med Suboxone dersom du har leverproblemer.**
- **Blodtrykk**  
Dette produktet kan føre til plutselig senking av blodtrykket, noe som forårsaker at du føler deg svimmel hvis du reiser deg for fort opp fra sittende eller liggende tilstand.
- **Diagnostisering av urelaterte medisinske tilstander**  
Dette legemidlet kan skjule smertesyntomer som kunne bistått i diagnostisering av enkelte sykdommer. Ikke glem å informere legen din hvis du tar dette legemidlet.

## Andre legemidler og Suboxone

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler..

Noen legemidler kan øke bivirkningene av Suboxone og kan noen ganger forårsake svært alvorlige reaksjoner. Ikke bruk noen andre legemidler når du tar Suboxone, uten å rådføre deg med lege først, spesielt:

- **Benzodiazepiner** (til bruk for behandling av angst eller søvnforstyrrelser) som diazepam, temazepam, alprazolam. Legen din vil forskrive riktig dose til deg. **Hvis det tas feil dose av benzodiazepiner, kan det føre til død som følge av respirasjonssvikt (manglende pusteevne).**

- **Andre legemidler som gjør deg søvnløs**, som brukes til å behandle sykdommer som angst, søvnløshet, kramper/anfall, smerter. Disse typene legemidler vil redusere årvåkenheten din, og gjør det vanskelig å kjøre og bruke maskiner. De kan også forårsake depresjon i sentralnervesystemet, noe som er svært alvorlig. Nedenfor finner du en liste med eksempler på disse typene legemidler:
  - andre legemidler som inneholder opioider, som metadon, enkelte smertestillende og hostedempende midler.
  - antidepressive midler (brukes til å behandle depresjon) som isokarboksazid, fenelzin, selegilin, tranlylcypromin og valproat, kan øke effekten av dette legemidlet.
  - beroligende H1-reseptorantagonister (brukes til å behandle allergiske reaksjoner), som difenhydramin og klorfeniramin.
  - barbiturater (brukes til å innlede søvn eller sedasjon), som fenobarbital, sekobarbital.
  - beroligende midler (brukes til å innlede søvn eller sedasjon), som kloralhydrat.
- klonidin (brukes til å behandle høyt blodtrykk) kan forlenge effekten av dette legemidlet.
- antiretrovirale midler (brukes til å behandle HIV), som ritonavir, nelfinavir, indinavir, kan øke effekten av dette legemidlet.
- noen midler mot sopp (brukes til å behandle soppinfeksjoner), som ketokonazol, itrakonazol, enkelte antibiotika, kan forlenge effekten av dette legemidlet.
- noen legemidler kan redusere effekten av Suboxone. Disse inkluderer legemidler som brukes til å behandle epilepsi (som karbamazepin og fenytoin), og legemidler som brukes til å behandle tuberkulose (rifampicin).
- naltrekson og nalmafen (legemidler som brukes for å behandle avhengighetslidelser) kan hindre den terapeutiske effekten av Suboxone. De bør ikke tas samtidig med behandling med Suboxone fordi du kan oppleve plutselig forekomst av langvarige og intense abstinenser.

### **Inntak av Suboxone sammen med mat, drikke og alkohol**

Alkohol kan øke søvnighet og risikoen for respirasjonssvikt dersom det inntas sammen med Suboxone. **Ikke ta Suboxone sammen med alkohol.** Ikke svelg eller innta noen form for mat eller drikke før tablettene er fullstendig oppløst.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

Risikoen ved bruk av Suboxone blant gravide kvinner er ikke kjent. Si fra til legen din dersom du er gravid eller planlegger å bli gravid. Legen vil bestemme om behandlingen skal fortsettes med en alternativ medisin.

Ved inntak under svangerskap, spesielt mot slutten av svangerskapet, kan legemidler som Suboxone forårsake abstinenssymptomer, inkludert pusteproblemer, hos nyfødte. Dette kan inntre flere dager etter fødselen.

Dette legemidlet skal ikke brukes ved amming siden Suboxone går over i morsmelk.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for legemiddel.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Suboxone kan forårsake søvnighet. Dette kan forekomme oftere i de første ukene av behandlingen når dosen endres, men det kan også skje hvis du drikker alkohol eller tar andre beroligende midler samtidig med Suboxone. Ikke kjør, bruk verktøy eller maskiner eller utfør farlige aktiviteter før du vet hvordan dette legemidlet påvirker deg.

### **Suboxone inneholder laktose**

Hvis du har blitt fortalt av legen din at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

### 3. Hvordan du bruker Suboxone

Behandlingen forskrives og følges opp av leger som er erfarne innen behandling av stoffavhengighet.

Legen din vil avgjøre hvilken dose som er riktig for deg. Under behandlingen kan legen justere dosen, avhengig av hvordan du reagerer på legemidlet.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

#### Behandlingsstart

Anbefalt startdose for voksne og ungdom over 15 år er én eller to tabletter med 2 mg/0,5 mg Suboxone. Ytterligere én eller to tabletter med 2 mg/0,5 mg Suboxone kan gis på dag 1, avhengig av dine behov.

Klare tegn til abstinenser bør være tydelig før du tar din første dose Suboxone. Legens vurdering av om du er klar for behandling vil avgjøre tidspunktet for den første Suboxonedosen.

- Start av behandling med Suboxone samtidig som man er heroinavhengig

Hvis du er heroinavhengig eller avhengig av et korttidsvirkende opioid bør den første dosen med Suboxone tas når tegn på abstinens oppstår, men ikke mindre enn 6 timer etter at du sist brukte opioider.

- Start av behandling med Suboxone samtidig som man er metadonavhengig

Hvis du går på metadon eller et langtidsvirkende opioid, skal metadondosen ideelt sett reduseres til under 30 mg/dag før du begynner behandling med Suboxone. Den første dosen av Suboxone bør tas når tegn på abstinens oppstår, men ikke mindre enn 24 timer etter at du sist brukte metadon.

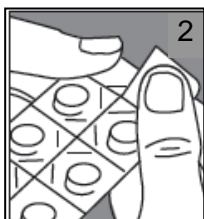
#### Slik tar du Suboxone

- Ta dosen én gang om dagen ved å plassere tabletten under tungen.
- Behold tablettene på plass under tungen til de er **fullstendig oppløst**. Dette kan ta 5-10 minutter.
- Ikke tygg eller svelg tablettene, da legemidlet ikke vil virke og du kan få abstinenssymptomer.
- Ikke innta noe mat eller drikk før tablettene er fullstendig oppløst.

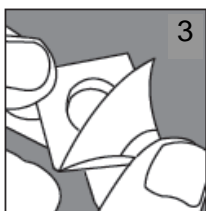
#### Hvordan få tabletten ut av gjennomtrykkspakningen



1 – Ikke trykk tabletten gjennom folien.



2 – Skill ut én enkel del av gjennomtrykkspakningen ved å rive langs de perforerte linjene.



3 – Begynn fra kanten der forseglingen er hevet, og trekk av folien på baksiden for å få ut tablett.

Hvis pakningen er skadd, må du kaste tablett.

### **Dosejustering og vedlikeholdsbehandling:**

I dagene etter at du har startet behandlingen din kan legen din øke Suboxone-dosen avhengig av dine behov. Hvis du får inntrykk av at effekten av Suboxone er for sterk eller for svak, må du ta kontakt med lege eller apotek. Maksimal daglig dose er 24 mg.

Etter en tid med vellykket behandling kan du bli enig med legen din om å gradvis redusere dosen til en lavere vedlikeholdsdose.

### **Avslutte behandling**

Avhengig av tilstanden din kan dosen med Suboxone fortsettes å reduseres under nøye medisinsk tilsyn, og til slutt stoppes.

Du må ikke på noen måte endre eller stanse behandlingen uten samtykke fra legen som behandler deg.

### **Dersom du tar for mye av Suboxone**

Hvis du eller noen andre tar for mye av dette legemidlet, må du dra eller fraktes til et akuttmottak eller sykehus for behandling umiddelbart, ettersom en overdose med Suboxone kan forårsake alvorlige og livstruende pusteproblemer.

Symptomer på overdose kan inkludere følelsen av å være søvnig og ukoordinert med nedsatte reflekser, tåkesyn og/eller sløret tale. Du kan ha problemer med å tenke klart og puste mye langsommere enn det som er normalt for deg.

### **Dersom du har glemt å ta Suboxone**

Snakk med legen din så snart som mulig hvis du glemmer en dose.

### **Dersom du avbryter behandling med Suboxone**

Du må ikke endre behandlingen på noen måte eller avbryt behandlingen uten samtykke fra behandlende lege. **Plutselig avbrutt behandling kan føre til abstinenssymptomer.**

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Si umiddelbart fra til legen din eller oppsøk øyeblikkelig medisinsk hjelp** dersom du opplever bivirkninger, for eksempel:

- hevelse i ansikt, lepper, tunge eller svelg som kan forårsake vanskeligheter med å svelge eller puste, alvorlig elveblest. Dette kan være tegn på en livstruende allergisk reaksjon.
- søvnighet og mangel på koordinasjon, tåkesyn, utydelig tale, manglende evne til å tenke godt eller klart, eller mye langsommere pust enn det som er normalt for deg.

**Meld også øyeblikkelig fra til legen din dersom** du opplever bivirkninger som:

- alvorlig tretthet, kløe med guldfarging av hud eller øyne. Dette kan være symptomer på leverskade.
- du ser eller hører ting som ikke er der (hallusinasjoner).

<b>Bivirkninger rapportert med Suboxone</b>
<i>Svært vanlige bivirkninger (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer):</i>
Søvnløshet, forstoppelse, kvalme, overdreven svetting, hodepine, abstinenssyndrom
<i>Vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 10 personer):</i>
Vekttap, hevelse (hender og føtter), søvnighet, angst, nervøsitet, prikking, depresjon, nedsatt sexlyst, økning i muskelspenning, unormal tankevirksomhet, økt tåredannelse (rennende øyne) eller andre tåreforstyrrelser, tåkesyn, rødming, økt blodtrykk, migrene, rennende nese, sår hals og smertefull svelging, økt hoste, urolig mage eller annet magebesvær, diaré, unormal leverfunksjon, luft i magen, brekninger, utslett, kløe, elveblest, smerte, leddsmerte, muskelsmerte, leggekramper (muskelspasmer), vansker med å få eller beholde ereksjon, unormal urin, magesmerter, ryggsmarter, svakhet, infeksjon, frysninger, brystmerter, feber, influensalignende symptomer, følelse av generelt ubehag, ulykkeskade forårsaket av manglende årvåkenhet eller koordinasjon, besvimelse og svimmelhet.
<i>Mindre vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 100 personer):</i>
Hovne kjertler (lymfeknuter), uro, skjelving, unormale drømmer, overdreven muskelaktivitet, depersonalisering (du føler deg ikke som deg selv), medisinavhengighet, hukommelsestap (minneforstyrrelse), likegyldighet, overdreven følelse av velvære, kramper (anfall), talevansker, sammentrukne pupiller, vanskeligheter med vannlating, øyebetennelse eller infeksjon, rask eller langsom hjerterytme, lavt blodtrykk, hjertebank, hjerteinfarkt, tetthet i brystet, kortpustethet, astma, gjesping, smerte og sår i munnen, misfarging av tungen, akne, knuter i huden, hårtap, tørr eller skjellete hud, betennelse i leddene, urinveisinfeksjon, unormale blodprøver, blod i urin, unormal ejakulasjon, menstruasjons- eller vaginalproblemer, nyrestein, protein i urinen, smertefull eller treg vannlating, overfølsomhet for varme eller kulde, heteslag, mangel på appetitt samt aggresjon.
<i>Ikke kjent (frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):</i>
Plutselige abstinenssymptomer forårsaket av bruk av Suboxone for tidlig etter bruk av illegale opioider, abstinenssymptomer hos nyfødte. Sakte eller vanskelig åndedrett, leverskade med eller uten gulsott, hallusinasjoner, hevelse i ansikt og hals eller livstruende allergiske reaksjoner, fall i blodtrykk ved endring av posisjon fra sittende eller liggende til stående. Feilbruk av dette legemidlet ved å injisere det kan føre til abstinenssymptomer, infeksjoner, andre hudreaksjoner og potensielt alvorlige leverproblemer (se Advarsler og forsiktighetsregler).

#### Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#)

som beskrevet i Vedlegg V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Suboxone

Oppbevares utilgjengelig for barn og andre medlemmer av husstanden.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser. Suboxone kan imidlertid være et mål for personer som misbruker reseptbelagte legemidler. Oppbevar dette legemidlet på et trygt sted for å beskytte det mot tyveri.

Oppbevar blisteret på en trygg plass.

Du skal aldri åpne blisteret før det skal brukes.

Ikke ta dette legemidlet mens barn ser på.

Dersom noen har tatt dette legemidlet ved et uhell, eller dersom inntak mistenkes, skal det øyeblikkelig tas kontakt med en legevakt eller sykehus.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Suboxone

- Virkestoffer er buprenorfin og nalokson.  
Hver 8 mg/2 mg sublingvaltablett inneholder 8 mg buprenorfin (som hydroklorid) og 2 mg nalokson (som hydrokloriddihydrat).
- Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat, mannitol, maisstivelse, povidon K30, vannfri sitronsyre, natriumsitrat, magnesiumstearat, acesulfamkalium og naturlig smak av sitron og lime.

### Hvordan Suboxone ser ut og innholdet i pakningen

Suboxone 8 mg/2 mg sublingvaltabletter er hvite sekskantede bikonvekse tabletter på 11 mm, preget med "N8" på den ene siden.

Pakkes i blister på 7 og 28 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### Innehaver av markedsføringstillatelse

Indivior UK Limited  
103-105 Bath Road  
Slough  
Berkshire SL1 3UH  
Storbritannia  
Tel. + 800 270 81 901

### Tilvirker

Reckitt Benckiser Healthcare (UK) Ltd,  
Dansom Lane,  
Hull,



East Yorkshire HU8 7DS,  
Storbritannia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet, kontakt innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, Ελλάδα, España, Hrvatska, Ireland, Ísland, Italia, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom.

Indivior UK Limited

**Telefon +800 270 81 901**

E-post: PatientSafetyRoW@indivior.com

France

Indivior UK Limited

**Telefon 0800 909 972**

E-post: PatientSafetyFrance@indivior.com

### **Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemiddelet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Suboxone 16 mg/4 mg sublingvaltabletter buprenorfin/nalokson**

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Suboxone er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Suboxone
3. Hvordan du bruker Suboxone
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Suboxone
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Suboxone er og hva det brukes mot**

Suboxone brukes til behandling av avhengighet av opioider (narkotiske stoffer) som heroin eller morfin for narkomane som har samtykket i å bli behandlet for sin avhengighet. Suboxone er til bruk av voksne og ungdom over 15 år som også får medisinsk, sosial og psykologisk støtte.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Suboxone**

##### **Bruk ikke Suboxone**

- dersom du er allergisk overfor buprenorfin, nalokson eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemiddelet (se avsnitt 6)
- dersom du har **alvorlige pusteproblemer**
- dersom du har **alvorlige leverproblemer**
- dersom du er beruset pga alkohol eller har skjelving, svetting, angst, forvirring eller hallusinasjoner forårsaket av alkohol
- dersom du tar naltrekson eller nalmefen for behandling av avhengighet av alkohol eller opioider.

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

**Rådfør deg med lege før du bruker Suboxone hvis du har:**

- astma eller andre pusteproblemer
- en leversykdom, som hepatitt
- lavt blodtrykk
- nylig oppstått hodeskade eller hjernesykdom
- en urinveissykdom (spesielt i forbindelse med forstørret prostata hos menn)
- en nyresykdom
- problemer med skjoldbruskkjertelen
- sykdom i binyrebarken (adrenokortikal lidelse, f.eks. Addisons sykdom)

## Viktige ting som du må være klar over:

- **Ytterligere overvåking**  
Det kan være legen vil overvåke deg nøyerer hvis du er under 18 eller over 65 år. Dette legemidlet skal ikke tas av personer under 15 år.
- **Feilbruk og misbruk**  
Dette legemidlet kan være et mål for personer som misbruker reseptbelagte legemidler, og bør oppbevares på et trygt sted for å beskytte det mot tyveri. **Gi aldri dette legemidlet til noen andre.** Det kan føre til død eller skade dem på andre måter.
- **Pusteproblemer**  
Noen personer har dødd av respirasjonssvikt (manglende pusteevne) etter misbruk av dette legemidlet eller bruk i kombinasjon med andre legemidler som virker hemmende på sentralnervesystemet, som alkohol, benzodiazepiner (beroligende midler), eller andre opioider.  
  
Dette legemidlet kan forårsake alvorlig, muligens dødelig, respirasjonsdepresjon (reduisert evne til å puste) hos barn og ikke-avhengige personer i tilfeller ved utilsiktet eller tilsiktet inntak.
- **Avhengighet**  
Dette produktet kan føre til avhengighet.
- **Abstinenssymptomer**  
Dette produktet kan forårsake abstinenssymptomer hvis det tas mindre enn seks timer etter at du har brukt et korttidsvirkende opioid (f.eks. morfin, heroin) eller under 24 timer etter bruk av et langtidsvarende opioid som f.eks. metadon.  
  
Suboxone kan også forårsake abstinenssymptomer dersom behandlingen brått avsluttes.
- **Leverskade**  
Leverskade har blitt rapportert etter inntak av Suboxone, spesielt ved feilbruk av legemidlet. Dette kan også være forårsaket av virusinfeksjoner (kronisk hepatitt C), alkoholmisbruk, anoreksi eller bruk av andre legemidler som kan skade leveren (se avsnitt 4). **Legen din kan ta regelmessige blodprøver for å overvåke tilstanden til leveren. Rådfør deg med lege før du starter behandling med Suboxone dersom du har leverproblemer.**
- **Blodtrykk**  
Dette produktet kan føre til plutselig senking av blodtrykket, noe som forårsaker at du føler deg svimmel hvis du reiser deg for fort opp fra sittende eller liggende tilstand.
- **Diagnostisering av urelaterte medisinske tilstander**  
Dette legemidlet kan skjule smertesyntomer som kunne bistått i diagnostisering av enkelte sykdommer. Ikke glem å informere legen din hvis du tar dette legemidlet.

## Andre legemidler og Suboxone

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Noen legemidler kan øke bivirkningene av Suboxone og kan noen ganger forårsake svært alvorlige reaksjoner. Ikke bruk noen andre legemidler når du tar Suboxone, uten å rådføre deg med lege først, spesielt:

- **Benzodiazepiner** (til bruk for behandling av angst eller søvnforstyrrelser) som diazepam, temazepam, alprazolam. Legen din vil forskrive riktig dose til deg. **Hvis det tas feil dose av benzodiazepiner, kan det føre til død som følge av respirasjonssvikt (manglende pusteevne).**

- **Andre legemidler som gjør deg søvnløs**, som brukes til å behandle sykdommer som angst, søvnløshet, kramper/anfall, smerter. Disse typene legemidler vil redusere årvåkenheten din, og gjør det vanskelig å kjøre og bruke maskiner. De kan også forårsake depresjon i sentralnervesystemet, noe som er svært alvorlig. Nedenfor finner du en liste med eksempler på disse typene legemidler:
  - andre legemidler som inneholder opioider, som metadon, enkelte smertestillende og hostedempende midler.
  - antidepressive midler (brukes til å behandle depresjon) som isokarboksazid, fenelzin, selegilin, tranlylcypromin og valproat, kan øke effekten av dette legemidlet.
  - beroligende H1-reseptorantagonister (brukes til å behandle allergiske reaksjoner), som difenhydramin og klorfeniramin.
  - barbiturater (brukes til å innlede søvn eller sedasjon), som fenobarbital, sekobarbital.
  - beroligende midler (brukes til å innlede søvn eller sedasjon), som kloralhydrat.
- klonidin (brukes til å behandle høyt blodtrykk) kan forlenge effekten av dette legemidlet.
- antiretrovirale midler (brukes til å behandle HIV), som ritonavir, nelfinavir, indinavir, kan øke effekten av dette legemidlet.
- noen midler mot sopp (brukes til å behandle soppinfeksjoner), som ketokonazol, itrakonazol, enkelte antibiotika, kan forlenge effekten av dette legemidlet.
- noen legemidler kan redusere effekten av Suboxone. Disse inkluderer legemidler som brukes til å behandle epilepsi (som karbamazepin og fenytoin), og legemidler som brukes til å behandle tuberkulose (rifampicin).
- naltrekson og nalmafen (legemidler som brukes for å behandle avhengighetslidelser) kan hindre den terapeutiske effekten av Suboxone. De bør ikke tas samtidig med behandling med Suboxone fordi du kan oppleve plutselig forekomst av langvarige og intense abstinenser.

### **Inntak av Suboxone sammen med mat, drikke og alkohol**

Alkohol kan øke søvnløshet og risikoen for respirasjonssvikt dersom det inntas sammen med Suboxone. **Ikke ta Suboxone sammen med alkohol.** Ikke svelg eller innta noen form for mat eller drikke før tablettene er fullstendig oppløst.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

Risikoen ved bruk av Suboxone blant gravide kvinner er ikke kjent. Si fra til legen din dersom du er gravid eller planlegger å bli gravid. Legen vil bestemme om behandlingen skal fortsettes med en alternativ medisin.

Ved inntak under svangerskap, spesielt mot slutten av svangerskapet, kan legemidler som Suboxone forårsake abstinenssymptomer, inkludert pusteproblemer, hos nyfødte. Dette kan inntre flere dager etter fødselen.

Dette legemidlet skal ikke brukes ved amming siden Suboxone går over i morsmelk.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for legemiddel.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Suboxone kan forårsake søvnløshet. Dette kan forekomme oftere i de første ukene av behandlingen når dosen endres, men det kan også skje hvis du drikker alkohol eller tar andre beroligende midler samtidig med Suboxone. Ikke kjør, bruk verktøy eller maskiner eller utfør farlige aktiviteter før du vet hvordan dette legemidlet påvirker deg.

### **Suboxone inneholder laktose**

Hvis du har blitt fortalt av legen din at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

### 3. Hvordan du bruker Suboxone

Behandlingen forskrives og følges opp av leger som er erfarne innen behandling av stoffavhengighet.

Legen din vil avgjøre hvilken dose som er riktig for deg. Under behandlingen kan legen justere dosen, avhengig av hvordan du reagerer på legemidlet.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

#### Behandlingsstart

Anbefalt startdose for voksne og ungdom over 15 år er én eller to tabletter med 2 mg/0,5 mg Suboxone. Ytterligere én eller to tabletter med 2 mg/0,5 mg Suboxone kan gis på dag 1, avhengig av dine behov.

Klare tegn til abstinenser bør være tydelig før du tar din første dose Suboxone. Legens vurdering av om du er klar for behandling vil avgjøre tidspunktet for den første Suboxonedosen.

- Start av behandling med Suboxone samtidig som man er heroinavhengig

Hvis du er heroinavhengig eller avhengig av et korttidsvirkende opioid bør den første dosen med Suboxone tas når tegn på abstinens oppstår, men ikke mindre enn 6 timer etter at du sist brukte opioider.

- Start av behandling med Suboxone samtidig som man er metadonavhengig

Hvis du går på metadon eller et langtidsvirkende opioid, skal metadondosen ideelt sett reduseres til under 30 mg/dag før du begynner behandling med Suboxone. Den første dosen av Suboxone bør tas når tegn på abstinens oppstår, men ikke mindre enn 24 timer etter at du sist brukte metadon.

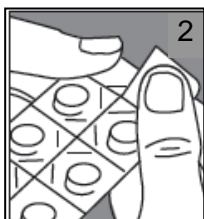
#### Slik tar du Suboxone

- Ta dosen én gang om dagen ved å plassere tablettene under tungen.
- Behold tablettene på plass under tungen til de er **fullstendig oppløst**. Dette kan ta 5-10 minutter.
- Ikke tygg eller svelg tablettene, da legemidlet ikke vil virke og du kan få abstinenssymptomer.
- Ikke innta noe mat eller drikke før tablettene er fullstendig oppløst.

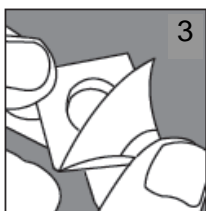
#### Hvordan få tablettene ut av gjennomtrykspakningen



1 – Ikke trykk tablettene gjennom folien.



2 – Skill ut én enkel del av gjennomtrykkspakningen ved å rive langs de perforerte linjene.



3 – Begynn fra kanten der forseglingen er hevet, og trekk av folien på baksiden for å få ut tablett.

Hvis pakningen er skadd, må du kaste tablett.

### **Dosejustering og vedlikeholdsbehandling:**

I dagene etter at du har startet behandlingen din kan legen din øke Suboxone-dosen avhengig av dine behov. Hvis du får inntrykk av at effekten av Suboxone er for sterk eller for svak, må du ta kontakt med lege eller apotek. Maksimal daglig dose er 24 mg.

Etter en tid med vellykket behandling kan du bli enig med legen din om å gradvis redusere dosen til en lavere vedlikeholdsdose.

### **Avslutte behandling**

Avhengig av tilstanden din kan dosen med Suboxone fortsettes å reduseres under nøye medisinsk tilsyn, og til slutt stoppes.

Du må ikke på noen måte endre eller stanse behandlingen uten samtykke fra legen som behandler deg.

### **Dersom du tar for mye av Suboxone**

Hvis du eller noen andre tar for mye av dette legemidlet, må du dra eller fraktes til et akuttmottak eller sykehus for behandling umiddelbart, ettersom en overdose med Suboxone kan forårsake alvorlige og livstruende pusteproblemer.

Symptomer på overdose kan inkludere følelsen av å være søvnig og ukoordinert med nedsatte reflekser, tåkesyn og/eller sløret tale. Du kan ha problemer med å tenke klart og puste mye langsommere enn det som er normalt for deg.

### **Dersom du har glemt å ta Suboxone**

Snakk med legen din så snart som mulig hvis du glemmer en dose.

### **Dersom du avbryter behandling med Suboxone**

Du må ikke endre behandlingen på noen måte eller avbryt behandlingen uten samtykke fra behandlende lege. **Plutselig avbrutt behandling kan føre til abstinenssymptomer.**

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Si umiddelbart fra til legen din eller oppsøk øyeblikkelig medisinsk hjelp** dersom du opplever bivirkninger, for eksempel:

- hevelse i ansikt, lepper, tunge eller svelg som kan forårsake vanskeligheter med å svelge eller puste, alvorlig elveblest. Dette kan være tegn på en livstruende allergisk reaksjon.
- søvnighet og mangel på koordinasjon, tåkesyn, utydelig tale, manglende evne til å tenke godt eller klart, eller mye langsommere pust enn det som er normalt for deg.

**Meld også øyeblikkelig fra til legen din dersom** du opplever bivirkninger som:

- alvorlig tretthet, kløe med gulfarging av hud eller øyne. Dette kan være symptomer på leverskade.
- du ser eller hører ting som ikke er der (hallusinasjoner).

<b>Bivirkninger rapportert med Suboxone</b>
<i>Svært vanlige bivirkninger (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer):</i>
Søvnløshet, forstoppelse, kvalme, overdreven svetting, hodepine, abstinenssyndrom
<i>Vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 10 personer):</i>
Vekttap, hevelse (hender og føtter), søvnighet, angst, nervøsitet, prikking, depresjon, nedsatt sexlyst, økning i muskelspenning, unormal tankevirksomhet, økt tåredannelse (rennende øyne) eller andre tåreforstyrrelser, tåkesyn, rødming, økt blodtrykk, migrene, rennende nese, sår hals og smertefull svelging, økt hoste, urolig mage eller annet magebesvær, diaré, unormal leverfunksjon, luft i magen, brekninger, utslett, kløe, elveblest, smerte, leddsmerte, muskelsmerte, leggekramper (muskelspasmer), vansker med å få eller beholde ereksjon, unormal urin, magesmerter, ryggsmarter, svakhet, infeksjon, frysninger, brystmerter, feber, influensalignende symptomer, følelse av generelt ubehag, ulykkesskade forårsaket av manglende årvåkenhet eller koordinasjon, besvimelse og svimmelhet.
<i>Mindre vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 100 personer):</i>
Hovne kjertler (lymfeknuter), uro, skjelving, unormale drømmer, overdreven muskelaktivitet, depersonalisering (du føler deg ikke som deg selv), medisinavhengighet, hukommelsestap (minneforstyrrelse), likegyldighet, overdreven følelse av velvære, kramper (anfall), talevansker, sammentrukne pupiller, vanskeligheter med vannlating, øyebetennelse eller infeksjon, rask eller langsom hjerterytme, lavt blodtrykk, hjertebank, hjerteinfarkt, tetthet i brystet, kortpustethet, astma, gjesping, smerte og sår i munnen, misfarging av tungen, akne, knuter i huden, hårtap, tørr eller skjellede hud, betennelse i leddene, urinveisinfeksjon, unormale blodprøver, blod i urin, unormal ejakulasjon, menstruasjons- eller vaginalproblemer, nyrestein, protein i urinen, smertefull eller treg vannlating, overfølsomhet for varme eller kulde, heteslag, mangel på appetitt samt aggresjon.
<i>Ikke kjent (frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):</i>
Plutselige abstinenssymptomer forårsaket av bruk av Suboxone for tidlig etter bruk av illegale opioider, abstinenssymptomer hos nyfødte. Sakte eller vanskelig åndedrett, leverskade med eller uten gulsott, hallusinasjoner, hevelse i ansikt og hals eller livstruende allergiske reaksjoner, fall i blodtrykk ved endring av posisjon fra sittende eller liggende til stående. Feilbruk av dette legemidlet ved å injisere det kan føre til abstinenssymptomer, infeksjoner, andre hudreaksjoner og potensielt alvorlige leverproblemer (se Advarsler og forsiktighetsregler).

#### Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#)

som beskrevet i Vedlegg V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Suboxone

Oppbevares utilgjengelig for barn og andre medlemmer av husstanden.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser. Suboxone kan imidlertid være et mål for personer som misbruker reseptbelagte legemidler. Oppbevar dette legemidlet på et trygt sted for å beskytte det mot tyveri.

Oppbevar blisteret på en trygg plass.

Du skal aldri åpne blisteret før det skal brukes.

Ikke ta dette legemidlet mens barn ser på.

Dersom noen har tatt dette legemidlet ved et uhell, eller dersom inntak mistenkes, skal det øyeblikkelig tas kontakt med en legevakt eller sykehus.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Suboxone

- Virkestoffer er buprenorfin og nalokson.  
Hver 16 mg/4 mg sublingvaltablett inneholder 16 mg buprenorfin (som hydroklorid) og 4 mg nalokson (som hydrokloriddihydrat).
- Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat, mannitol, maisstivelse, povidon K30, vannfri sitronsyre, natriumsitrat, magnesiumstearat, acesulfamkalium og naturlig smak av sitron og lime.

### Hvordan Suboxone ser ut og innholdet i pakningen

Suboxone 16 mg/4 mg sublingvaltabletter er hvite runde bikonvekse tabletter på 10,5 mm, preget med "N16" på den ene siden.

Pakkes i blister på 7 og 28 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### Innehaver av markedsføringstillatelse

Indivior UK Limited  
103-105 Bath Road  
Slough  
Berkshire SL1 3UH  
Storbritannia  
Tel. + 800 270 81 901

### Tilvirker

Reckitt Benckiser Healthcare (UK) Ltd,  
Dansom Lane,  
Hull,



East Yorkshire HU8 7DS,  
Storbritannia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet, kontakt innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, Ελλάδα, España, Hrvatska, Ireland, Ísland, Italia, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom.

Indivior UK Limited

**Telefon +800 270 81 901**

E-post: PatientSafetyRoW@indivior.com

France

Indivior UK Limited

**Telefon 0800 909 972**

E-post: PatientSafetyFrance@indivior.com

### **Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemiddelet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>