

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublinguala resoribletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje sublingual resoriblett innehåller 2 mg buprenorfin (som hydroklorid) och 0,5 mg naloxon (som hydrokloriddihydrat).

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje sublingual resoriblett innehåller 42 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Sublingual resoriblett

Vita sexkantiga kupade resoribletter på 6,5 mm märkta med "N2" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Substitutionsbehandling vid opioidberoende inom ramen för medicinsk, social och psykologisk behandling. Syftet med naloxon som ingrediens är att förhindra intravenöst missbruk. Behandlingen är avsedd för användning hos vuxna och ungdomar över 15 år, som har samtyckt till behandling mot sitt missbruk.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen måste ske under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandling av opiatberoende/missbruk.

Försiktighetsåtgärder innan behandling

Innan behandlingen startar ska hänsyn tas till typ av opioidberoende (dvs. lång- eller kortverkande opioid), tid som gått sedan senaste opioidanvändning samt grad av opioidberoende. För att undvika påskyndande av abstinens ska behandlingen startas med buprenorfin/naloxon eller enbart buprenorfin först när objektiva och tydliga tecken på abstinens uppvisas (påvisat exempelvis med poäng som indikerar mild eller måttlig abstinens på den validerade skalan Clinical Opioid Withdrawal Scale, COWS).

- För patienter som är beroende av heroin eller kortverkande opioider ska första dosen med buprenorfin/naloxon tas först när tecken på abstinens uppträder, men inte tidigare än 6 timmar efter att patienten senast använde opioider.
- För patienter som får metadon: Innan behandlingen med buprenorfin/naloxon inleds måste metadondosen minskas till maximalt 30 mg/dag. Den långa halveringstiden hos metadon bör tas i beaktande när behandlingen med buprenorfin/naloxon påbörjas. Första dosen med buprenorfin/naloxon bör tas först när tecken på abstinens uppträder, men inte tidigare än 24 timmar efter att patienten senast använde metadon. Buprenorfin kan påskynda abstinenssymtom hos patienter som är beroende av metadon.

Dosering

Inledande behandling

Den rekommenderade startdosen för vuxna och barn över 15 år är en till två resoribletter Suboxone 2 mg/0,5 mg. Ytterligare en till två resoribletter Suboxone 2 mg/0,5 mg kan ges dag ett beroende på den enskilda patientens behov.

Under behandlingens början rekommenderas daglig övervakning av doseringen för att säkerställa att dosen tas sublinguallt på rätt sätt och för att observera patientens reaktion på behandlingen, som vägledning för effektiv dositering baserat på klinisk effekt.

Dosjustering och underhållsbehandling

Efter en dags inledande behandling bör dosen justeras successivt under de följande dagarna tills patienten stabiliseras till en underhållsdos, baserat på den kliniska effekten hos den enskilde patienten. Doseringen titreras i enlighet med upprepad bedömning av patientens kliniska och psykologiska status och bör göras i steg om 2-8 mg buprenorfin. Doseringen ska inte överskrida en daglig engångsdos på 24 mg buprenorfin.

Icke-daglig dosering

Efter att en tillfredställande stabilisering uppnåtts kan doseringsfrekvensen minskas till varannan dag och två gånger den individuellt titrerade dagliga doseringen. Till exempel, en patient som stabiliserats till en daglig dos på 8 mg buprenorfin kan ges 16 mg buprenorfin varannan dag samt ingen dos varannan dag. Hos vissa patienter kan doseringen minskas till 3 gånger i veckan (t.ex. måndag, onsdag och fredag) efter att en tillfredställande stabilisering har uppnåtts. Dosen på måndagen och onsdagen ska vara dubbelt så hög som den individuellt titrerade dagliga dosen och dosen på fredagen ska vara tre gånger så hög som den individuellt titrerade dagliga dosen. De övriga dagarna ges ingen dos. Dosen som ges under en dag får dock aldrig överskrida 24 mg buprenorfin. Denna doseringsregim kan vara otillräcklig för patienter som är i behov av titrerade dagliga doser > 8 mg buprenorfin/dag.

Utsättning av läkemedel

Efter att en tillfredställande stabilisering uppnåtts och om patienten samtycker, kan doseringen gradvis reduceras till en lägre underhållsdos. I vissa gynnsamma fall kan behandlingen avslutas.

Tillgängligheten av 2 mg/0,5 mg och 8 mg/2 mg doser medger en nedtitring av dosen. Patienter som har behov av en lägre buprenorfindos kan använda buprenorfin 0,4 mg. På grund av återfallsrisken bör patienter övervakas efter avslutad behandling.

Särskilda populationer

Äldre

Säkerheten och effektiviteten hos buprenorfin/naloxon hos äldre patienter över 65 år har inte fastställts. Ingen doseringsrekommendation kan ges.

Nedsatt leverfunktion

Leverfunktionstester vid baseline samt hepatitserologi rekommenderas innan behandlingen inleds. Patienter med positiv hepatitserologi, som samtidigt behandlas med andra läkemedel (se avsnitt 4.5) och/eller har nedsatt leverfunktion riskerar att få en accelererande leverskada. Regelbunden övervakning av leverfunktionen rekommenderas (se avsnitt 4.4).

De båda aktiva substanserna i Suboxone, buprenorfin och naloxon, metaboliseras i stor utsträckning i levern, och plasmanivåerna av både buprenorfin och naloxon var högre hos patienter med måttlig till svår leverfunktionsnedsättning. Patienterna ska övervakas för tecken och symtom på plötslig opioidabstinens, toxicitet eller överdosering orsakad av ökade nivåer av naloxon och/eller buprenorfin. Då farmakokinetiken av buprenorfin/naloxon kan vara förändrad hos patienter med nedsatt leverfunktion rekommenderas en lägre inledande dos och noggrann dositering hos patienter med mild till måttlig leverfunktionsnedsättning. Buprenorfin/naloxon är kontraindicerat hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Dosen buprenorfin/naloxon behöver inte justeras för patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas vid dosering av patienter med svår njurinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för buprenorfin/naloxon för barn under 15 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Behandlande läkare måste upplysa patienterna om att den sublinguala vägen är den enda effektiva och säkra administreringsvägen för det här läkemedlet (se avsnitt 4.4). Resoribletten ska ligga kvar under tungan till dess att den lösts upp. Patienter bör inte svälja eller förtära mat eller dryck innan resoribletten har lösts upp fullständigt.

Dosen kan utgå från flera Suboxone-resoribletter av olika styrkor och kan tas i en eller två omgångar. Den andra omgången ska tas omedelbart efter att den första har lösts upp.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Svår respiratorisk insufficiens.

Svår leverinsufficiens.

Akut alkoholism eller *delirium tremens*.

Samtidig administrering av opioidantagonister (naltrexon, nalmeften) vid behandling av alkohol- eller opioidberoende.

4.4 Varningar och försiktighet

Felanvändning, missbruk, diversion

Buprenorfin kan felanvändas eller missbrukas likt andra lagliga eller olagliga opioider. Möjliga risker vid felanvändning eller missbruk är överdosering, spridning av blodburna virusinfektioner, lokala och systemiska infektioner, samt andningsdepression och leverskada. Användning av buprenorfin av någon annan än den behandlade patienten kan leda till att nya missbrukare använder buprenorfin som den primära missbrukardrogen vilket kan ske om läkemedlet distribueras illegalt, antingen av den behandlade patienten eller om läkemedlet inte skyddas mot stöld.

Suboptimal behandling med buprenofrin/naloxon kan föranleda läkemedelsmissbruk hos patienten, vilket kan leda till överdos eller avhopp från behandlingen. En patient som är underdoserad med buprenorfin/naloxon kan fortsätta att självmedicinera sina okontrollerade abstinenssymtom med opioider, alkohol eller andra sedativa hypnotika som bensodiazepiner.

För att minimera risken för felanvändning, missbruk eller diversion bör läkare vidta lämpliga försiktighetsåtgärder när buprenorfin ordinerar och dispenserar, såsom att undvika förskrivning av flera påfyllningar tidigt i behandlingen och att genomföra uppföljningsbesök hos patienten med klinisk övervakning enligt patientens behov.

Kombinationen av buprenorfin och naloxon i Suboxone är avsedd att avskräcka från felanvändning och missbruk av buprenorfin. Då naloxonet i kombinationstabletten påskyndar abstinens hos individer som är beroende av heroin, metadon eller av andra opioidagonister, är det mindre troligt att Suboxone kommer att leda till intravenös eller intranasal felanvändning.

Andningsdepression

Ett antal dödsfall på grund av andningsdepression har rapporterats, i synnerhet när buprenorfin använts i kombination med bensodiazepiner (se avsnitt 4.5) eller när buprenorfin inte användes enligt ordination. Dödsfall har även rapporterats i samband med intag tillsammans med buprenorfin och andra centralt dämpande substanser som alkohol eller andra opioider. Om buprenorfin administreras

till icke-opioidberoende individer som inte är toleranta mot opioiders effekter kan potentiellt dödlig andningsdepression uppstå.

Denna produkt ska användas med försiktighet hos patienter med astma eller respiratorisk insufficiens (t.ex. kroniskt obstruktiv lungsjukdom, cor pulmonale, minskad respiratorisk reserv, hypoxi, hyperkapni, befintlig andningsdepression eller kyfoskolios (krökning av ryggraden som kan leda till andfåddhet)).

Buprenorfin/naloxon kan orsaka allvarlig, eventuellt dödlig, andningsdepression hos barn och icke-beroende personer vid fall av oavsiktlig eller avsiktlig förtäring. Patienter måste uppmanas att förvara blisterförpackningen säkert, att aldrig öppna blisterförpackningen i förväg och att förvara dem utom räckhåll för barn och andra personer i hushållet, och att inte ta läkemedlet i närvaro av barn. Vid oavsiktlig förtäring eller misstanke om förtäring ska en akutmottagning kontaktas omedelbart.

CNS-depression

Buprenorfin/naloxon kan orsaka dåsigheit, särskilt när det tas i kombination med alkohol eller centralt dämpande substanser (som lugnande, sedativa eller hypnotiska läkemedel) (se avsnitt 4.5).

Beroende

Buprenorfin är en partiell agonist till μ - (my-)opioidreceptorn och kronisk administrering ger opioidberoende. Djurstudier så väl som klinisk erfarenhet har visat att buprenorfin kan leda till beroende, men i lägre grad än en fullständig agonist, t.ex. morfin.

Abrupt avbrytande av behandling rekommenderas ej då det kan resultera i abstinenssyndrom som kan vara fördröjt.

Hepatit och leverpåverkan

Fall av akut leverskada har rapporterats hos opioidberoende missbrukare både i kliniska studier och i biverkningsrapporter efter marknadsintroduktion. Spektrat av avvikelser sträcker sig från övergående asymtomatiska ökningar av levertransaminaser till fallrapporter med leversvikt, levernekros, hepatorenalt syndrom, hepatisk encefalopati och dödsfall. I många fall har närvaron av redan befintliga mitokondriella sjukdomar (genetiska sjukdomar, avvikelser av leverenzym, virusinfektioner med hepatit B eller hepatit C, alkoholmissbruk, anorexi, samtidig användning av andra potentiella hepatotoxiska mediciner) samt pågående injektionsmissbruk av droger en orsakande eller bidragande roll. Dessa underliggande faktorer måste beaktas innan buprenorfin/naloxon förskrivs samt under behandling. När leverpåverkan misstänks måste ytterligare biologisk och etiologisk utvärdering göras. Beroende på resultaten kan behandlingen avslutas med försiktighet för att förhindra abstinenssymtom och för att förhindra återgång till illegalt drogmissbruk. Om behandlingen fortsätter ska leverfunktionen följas noggrant.

Opioidabstinenssyndrom

När behandling med buprenorfin/naloxon inleds måste läkaren vara medveten om den partiella agonistiska profilen för buprenorfin och att den kan utlösa abstinens hos opioidberoende patienter, särskilt om den ges tidigare än 6 timmar efter senaste användningen av heroin eller andra kortverkande opioider, eller om den ges kortare tid än 24 timmar efter senaste dosen av metadon. Patienterna bör noggrant övervakas under övergångsperioden från buprenorfin eller metadon till buprenorfin/naloxon då abstinenssymtom har rapporterats. För att undvika påskyndande av abstinens bör insättande av buprenorfin/naloxon göras när objektiva tecken på abstinens är uppenbara (se avsnitt 4.2).

Abstinenssymtom kan även ha samband med suboptimal dosering.

Nedsatt leverfunktion

Effekterna av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för buprenorfin och naloxon har utvärderats i en studie efter marknadsintroduktion. Eftersom både buprenorfin och naloxon i stor utsträckning metaboliseras i levern observerades förhöjda plasmanivåer för både buprenorfin och naloxon hos patienter med måttlig till svår leverfunktionsnedsättning efter en singeldosadministrering. Patienterna ska övervakas för tecken och symtom på plötslig opioidabstinens, toxicitet eller överdosering orsakad

av ökade nivåer av naloxon och/eller buprenorfin. Suboxone sublinguala tabletter ska användas med försiktighet till patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3 och 5.2). Buprenorfin/naloxon är kontraindicerat till patienter med svår leverfunktionsnedsättning.

Nedsatt njurfunktion

Den renala eliminationen kan vara förlängd eftersom 30 % av den administrerade dosen utsöndras genom njurarna. Metaboliter av buprenorfin ackumuleras hos patienter med njursvikt. Försiktighet rekommenderas vid doseringar till patienter med allvarlig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance <30 ml/min) (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Bruk hos ungdomar (åldrar 15-< 18)

På grund av avsaknad av data för ungdomar (15-< 18 år) ska patienter i denna åldersgrupp övervakas extra noggrant under behandling.

CYP3A-hämmare

Läkemedel som hämmar enzymet CYP3A4 kan leda till förhöjda koncentrationer av buprenorfin. En sänkning av dosen buprenorfin/naloxon kan behövas. Dosen av buprenorfin/naloxon ska titreras med försiktighet hos patienter som redan behandlas med CYP3A4-hämmare, då en lägre dos kan vara lämplig hos dessa patienter (se avsnitt 4.5).

Allmänna varningar relevanta vid administrering av opioider

Opioider kan orsaka ortostatisk hypotension hos ej sängbundna patienter.

Opioider kan öka trycket i cerebrospinalvätskan, vilket kan orsaka krampanfall. Opioider bör därför användas med försiktighet hos patienter med huvudskador, intrakraniella skador, eller under andra omständigheter där det cerebrospinala trycket kan öka, eller om patienten tidigare drabbats av krampanfall.

Opioider bör användas med försiktighet hos patienter med hypotension, prostatahypertrofi eller stenosis i urinröret.

Opioidinducerad mios, förändringar av medvetandenivån eller förändringar av smärtförmågan som symptom på sjukdom kan försvåra utvärderingen av patienten, eller komplicera diagnosticeringen eller det kliniska förloppet av samtidiga sjukdomar.

Opioider bör användas med försiktighet hos patienter med myxödem, hypotyreoos eller adrenokortikal insufficiens (t.ex. Addisons sjukdom).

Opioider har visat sig öka trycket i koledokus och bör användas med försiktighet hos patienter med funktionsstörningar i gallgångarna.

Opioider bör administreras med försiktighet till äldre eller funktionsnedsatta patienter.

Samtidig användning av monoaminoxidashämmare (MAOI) kan framkalla en förstärkt effekt av opioider, baserat på erfarenhet av morfin (se avsnitt 4.5).

Suboxone innehåller laktos. Patienter med sällsynt ärftlig galaktosintolerans bör inte använda detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Suboxone ska inte tas tillsammans med:

- alkoholhaltiga drycker eller mediciner som innehåller alkohol, då alkohol ökar den sedativa effekten av buprenorfin (se avsnitt 4.7).

Suboxone ska användas med försiktighet när det ges tillsammans med:

- bensodiazepiner: Denna kombination kan resultera i död pga. andningsdepression av centralt ursprung. Doseringar måste därför begränsas och denna kombination måste undvikas i fall där det finns en risk för missbruk. Patienter bör varnas om att det är extremt farligt att självadministrera icke-ordinerade bensodiazepiner samtidigt som man tar den här produkten och bör också förmanas om att endast använda bensodiazepiner samtidigt med denna produkt om så ordinerats av deras läkare (se avsnitt 4.4).
- andra centralt dämpande substanser, andra opioidderivat (t.ex. metadon, analgetika och hostdämpande medel), vissa antidepressiva, sederande H1-receptorantagonister, barbiturater, anxiolytika utöver bensodiazepiner, neuroleptika, klonidin och relaterade substanser. Dessa kombinationer ökar den centrala dämpningen. Den reducerade vakenhetsgraden kan göra att framförande av fordon och användning av maskiner blir riskfylld.
- Det kan dessutom vara svårt att ge adekvat smärtlindring när en fullständig opioidagonist administreras till patienter som tar buprenorfin/naloxon. Det finns därför en risk att överdosera med en fullständig agonist, särskilt vid försök att hantera buprenorfinets delvis agonistiska effekter eller när plasmanivåerna av buprenorfin minskar.
- naltrexon och nalmefen är opioidantagonister som kan blockera de farmakologiska effekterna av buprenorfin. Samtidig användning under behandling med buprenorfin/naloxon är kontraindicerat på grund av den potentiellt farliga interaktion som kan framkalla ett plötsligt utbrott av långvariga och intensiva opioida abstinensbesvär (se avsnitt 4.3).
- CYP3A4-hämmare: En interaktionsstudie med buprenorfin och ketokonazol (en potent hämmare av CYP3A4) resulterade i ökat C_{max} och AUC (ytan under kurvan) av buprenorfin (ungefär 50 % respektive 70 %) och till en mindre grad av norbuprenorfin. Patienter som får Suboxone ska övervakas noggrant och kan behöva dosreducering i kombination med potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. proteashämmare som ritonavir, nelfinavir eller indinavir eller antimykotikum av azoltyp som ketokonazol eller itrakonazol, makrolidantibiotika).
- CYP3A4-inducerare: Samtidig användning av CYP3A4-inducerare med buprenorfin kan minska plasmakoncentrationen av buprenorfin, vilket potentiellt kan resultera i en ineffektiv behandling av opioidberoende med buprenorfin. Det rekommenderas att patienter som tar buprenorfin/naloxon följs noggrant om inducerare (t.ex. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, rifampicin) administreras samtidigt. Buprenorfindosen eller CYP3A4-induceraren kan behöva justeras.
- Samtidig användning av monoaminoxidashämmare (MAOI) kan framkalla förstärkt effekt av opioider, baserat på erfarenhet av morfin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns ej tillräckliga data från användningen av Suboxone under graviditeten. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

I slutet av graviditeten kan buprenorfin framkalla andningsdepression hos det nyfödda barnet även efter en kort behandlingsperiod. Långtidsbehandling med buprenorfin under de tre sista månaderna av graviditeten kan orsaka abstinenssyndrom hos det nyfödda barnet (t.ex. hypertoni, neonatal tremor, neonatal agitation, myoklonus eller konvulsioner). Syndromet fördröjs i generellt från flera timmar till flera dagar efter födseln.

På grund av den långa halveringstiden för buprenorfin bör övervakning av det ofödda barnet under flera dagar i slutet av graviditeten övervägas för att förebygga risken för andningsdepression eller abstinenssyndrom hos nyfödda.

Dessutom bör användningen av buprenorfin/naloxon under graviditet utvärderas av läkaren. Buprenorfin/naloxon bör tas under graviditeten endast om den potentiella fördelen uppväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om naloxon utsöndras i bröstmjolk. Buprenorfin och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Hos råtta har buprenorfin setts hämma mjolkproduktionen. Amning ska därför avbrytas under behandling med Suboxone.

Fertilitet

Djurstudier har visat på en minskning av fertilitet hos honor vid höga doser (systemisk exponering > 2,4 gånger den humana exponeringen vid den högsta rekommenderade dosen på 24 mg buprenorfin, baserat på AUC). Se avsnitt 5.3.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Buprenorfin/naloxon har en mild till måttlig inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner när det ges till opioidberoende patienter. Produkten kan orsaka dåsigheit, yrsel eller nedsatt tankeförmåga, särskilt under behandlingens inledning och under dosjustering. Om det tas tillsammans med alkohol eller centralt dämpande substanser kan effekten sannolikt bli mer uttalad (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Patienter bör varnas för att framföra fordon eller använda farliga maskiner ifall buprenorfin/naloxon påverkar deras förmåga att utföra sådana aktiviteter.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast förekommande behandlingsrelaterade biverkningarna rapporterade i kliniska studier var förstoppning och symtom relaterade till abstinens (t.ex. sömnlöshet, huvudvärk, illamående, svettningar och smärta). Rapporterna om krampanfall, kräkningar, diarré och förhöjda leverfunktionstester sågs som allvarliga.

Biverkningstabell

Tabell 1 visar biverkningarna som rapporterats i pivotala kliniska studier med Suboxone i vilka 342 av 472 patienter (72,5 %) rapporterade behandlingsrelaterade biverkningar, samt biverkningar som rapporterats under uppföljning efter introduktionen på marknaden.

Dessa reaktioner är listade i tabell 1 efter klassificering i organsystem och frekvens:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Tabell 1: Behandlingsrelaterade biverkningar som rapporterats i kliniska studier och under uppföljning efter introduktionen på marknaden av buprenorfin/naloxon

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
<i>Infektioner och infestationer</i>		Influensa Infektion Faryngit Rinit	Urinvägs- infektion Vaginit	
<i>Blodet och lymfsystemet</i>			Anemi Leukocytos Leukopeni Lymfadenopati Trombocytopeni	
<i>Immunsystemet</i>			Överkänslighet	Anafylaktisk

				chock
<i>Metabolism och nutrition</i>			Minskad aptit Hyperglykemi Hyperlipidemi Hypoglykemi	
<i>Psykiska störningar</i>	Sömlöshet	Ångest Depression Minskad libido Nervositet Onormala tankar	Onormala drömmar Agitation Apati Personlighetsförändring Drogberoende Eufori Fientlighet	Hallucinationer
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Huvudvärk	Migrän Yrsel Hypertoni Parestesi Somnolens	Minnesförlust Hyperkinesi Krampanfall Talrubbing Tremor	Hepatisk encefalopati Svimning
<i>Ögon</i>		Amblyopi Lakrimationsstörning	Konjunktivit Mios	
<i>Öron och balansorgan</i>				Yrsel
<i>Hjärtat</i>			Angina pectoris Bradykardi Hjärtinfarkt Palpitation Takykardi	
<i>Blodkärl</i>		Hypertension Vasodilatation	Hypotoni	Ortostatisk hypotoni
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>		Hosta	Astma Dyspné Gäspningar	Bronkospasm Andningsdepression
<i>Magtarmkanalen</i>	Förstoppning Illamående	Buksmärtor Diarré Dyspepsi Flatulens Kräkningar	Ulcerös stomatit Missfärgning av tungan	
<i>Lever och gallvägar</i>				Hepatit Akut hepatit Gulsot Levernekros Hepatorenalt syndrom
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Svettningar	Klåda Utslag Urtikaria	Akne Alopeci Exfoliativ dermatit Torr hud Hudknutor	Angioödem
<i>Muskulo-skeletala systemet och bindväv</i>		Ryggsmärtor Artralgi Muskelspasmer Myalgi	Artrit	
<i>Njurar och</i>		Urin-	Albuminuri	

<i>urinvägar</i>		abnormalitet	Dysuri Hematuri Njursten Urinretention	
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>		Impotens	Amenorré Ejakulationsstörningar Menorragi Metrorragi	
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Abstinenssyndrom	Asteni Bröstsmärtor Frossa Feber Sjukdomskänsla Smärtor Perifera ödem	Hypotermi	Abstinenssyndrom hos nyfödda (se avsnitt 4.6)
<i>Undersökningar</i>		Onormalt leverfunktionstest Viktminskning	Ökning av blodkreatinin	Ökning av transaminaser
<i>Skador, förgifningar och behandlingskomplikationer</i>		Skada	Värmeslag	

Beskrivning av utvalda biverkningar

Vid intravenöst missbruk har vissa biverkningar förknippats med missbruket snarare än med läkemedlet, bl.a. har lokala reaktioner, ibland septiska (abscess, celluliter) och potentiellt allvarlig akut hepatit och andra akuta infektioner som pneumoni och endokardit rapporterats (se avsnitt 4.4).

Hos patienter med ett påtagligt drogberoende kan inledande administrering av buprenorfin ge ett drogabstinenssyndrom liknande det som förknippas med naloxon (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Symtom

Andningsdepression till följd av dämpning av centrala nervsystemet är det huvudsakliga symtom som kräver behandling vid överdos, eftersom det kan leda till andningsstillestånd och död. Tecken på överdosering kan också vara somnolens, amblyopi, mios, hypotension, illamående, kräkningar och/eller talstörningar.

Hantering

Allmänna stödande åtgärder vidtas inklusive noggrann övervakning av patientens respiratoriska och kardiella status. Symtomatisk behandling av andningsdepression och allmänna intensivvårdande åtgärder ska sättas in. Öppna luftvägar och andningshjälp eller ventilationskontroll måste säkerställas. Patienten ska flyttas till en miljö med fullständiga resurser för återupplivning.

Om patienten kräks måste åtgärder vidtas för att förhindra aspiration av kräkningen.

Användning av en opioidantagonist (dvs. naloxon) rekommenderas trots den måttliga effekten den kan ha för att häva andningssymtomen orsakade av buprenorfin jämfört med dess effekt på opioider med fullständig agonistisk effekt.

Om naloxon används bör den långa verkningsstiden för buprenorfin beaktas när det ska beslutas om hur lång tid som behövs för behandling och medicinsk övervakning för att häva effekterna vid en överdos. Naloxon kan ha en snabbare clearance än buprenorfin, vilket möjliggör att tidigare kontrollerade överdossymtom för buprenorfin återkommer. Det kan därför vara nödvändigt med en kontinuerlig infusion. Om infusion ej är möjligt kan det krävas upprepade doser av naloxon. De initiala naloxondoserna kan sträcka sig upp till 2 mg och upprepas var 2-3:e minut tills en tillfredsställande reaktion uppnås, men bör inte överskrida en inledande dos på 10 mg. Pågående intravenösa infusionshastigheter bör titreras enligt patientens reaktion.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga läkemedel med verkan på nervsystemet, medel vid behandling av beroendetillstånd. ATC-kod: N07BC51

Verkningsmekanism

Buprenorfin är en partiell opioidagonist/antagonist som binder till μ och κ (kappa-) opioida receptorer i hjärnan. Dess verksamhet inom opioid underhållsbehandling tillskrivs den långsamma reversibla kopplingen till μ -opioida receptorer, som under en förlängd period kan minimera drogbehovet hos missbrukande patienter.

Takeffekten hos opioidagonister observerades i kliniskt farmakologiska studier hos opioidberoende personer.

Naloxon är en antagonist till μ -opioida receptorer. När det administreras peroralt eller sublinguallt i normala doser till patienter som går igenom opioidabstinens uppvisar naloxon små eller inga farmakologiska effekter på grund av dess nästan totala förstapassagemetabolism. När det administreras intravenöst till opioidberoende personer ger förekomsten av naloxon i Suboxone dock påtagliga opioida antagonistiska effekter samt opioidabstinens och förhindrar därmed intravenöst missbruk.

Klinisk effekt

Effekt- och säkerhetsdata för buprenorfin/naloxon kommer primärt från en ettårsstudie, som omfattade en 4-veckors randomiserad, dubbelblind jämförelse av buprenorfin/naloxon, buprenorfin och placebo följt av en 48-veckors säkerhetsstudie av buprenorfin/naloxon. I denna studie randomiserades 326 heroinberoende försökspersoner till antingen 16 mg buprenorfin/naloxon per dag, 16 mg buprenorfin per dag eller placebo. För de försökspersoner som randomiserades till någon av de aktiva behandlingarna inleddes doseringen med 8 mg buprenorfin dag 1, följt av 16 mg (två 8 mg) buprenorfin dag 2. Dag 3 växlades de som randomiserats till buprenorfin/naloxon över till kombinationstabletten. Försökspersonerna besökte dagligen kliniken (måndag till fredag) för utvärdering av dosering och effekt. "Ta hem" doser tillhandahölls för veckosluten. Den primära studiejämförelsen var att undersöka effekten av vardera buprenorfin och buprenorfin/naloxon jämfört med placebo. Andelen av de tre urinprov som togs varje vecka som var negativa avseende opioider som inte ingick i studien var statistiskt sett högre för både buprenorfin/naloxon jämfört med placebo ($p < 0,0001$) och buprenorfin jämfört med placebo ($p < 0,0001$).

I en dubbelblind, dubbel-dummy, parallellgruppsstudie, som jämförde en etanollösning av buprenorfin med en fullständig agonist som aktiv kontroll, randomiserades 162 försökspersoner till att erhålla den sublinguala etanollösningen av buprenorfin 8 mg/dag (en dos som på ett ungefär motsvarar 12 mg/dag av buprenorfin/naloxon) eller två relativt låga doser av aktiv kontroll, varav en var låg nog att agera som alternativ till placebo, under en 3 till 10 dagars induktionsfas, en 16 veckor lång underhållsfas och en 7 veckor lång avgiftningsfas. Buprenorfin titrerades till en underhållsdos dag 3. Aktiva kontrolldoser titrerades mer gradvis. Baserat på kvarstående i behandling och andelen av de tre urinprov som togs varje vecka, som var negativa avseende opioider som inte ingick i studien, var

buprenorfin mer effektiv än den lägre kontrolldosen i att behålla heroinmissbrukare i behandling och att reducera deras användning av opioider under behandlingen. Effekten av 8 mg buprenorfin per dag var jämförbar med den måttligt aktiva kontrollen, men ekvivalens kunde inte påvisas.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Buprenorfin

Absorption

Vid peroralt intag genomgår buprenorfin förstapassagemetabolism med N-dealkylering och glukuronkonjugering i tunntarm och lever. Peroral användning av detta läkemedel är därför olämpligt.

Maximala plasmakoncentrationer uppnås 90 minuter efter sublingual administrering. Plasmanivåer av buprenorfin ökar med den sublinguala dosen av buprenorfin/naloxon. Både C_{max} och AUC för buprenorfin ökade med ökad dos (i intervallet 4-16 mg), även om ökningen var proportionellt lägre än dosökningen.

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 ₀₋₄₈ timme · ng/ml	12,52 (35)	20,22 (43)	34,89 (33)

Distribution

Absorptionen av buprenorfin följs av en snabb distributionsfas (med en halveringstid för distribution på 2 till 5 timmar).

Biotransformation och eliminering

Buprenorfin metaboliseras genom 14-N-dealkylering och glukuronkonjugering av modersubstansen och den dealkylerade metaboliten. Kliniska data bekräftar att CYP3A4 är ansvarig för N-dealkylering av buprenorfin. N-dealkylbuprenorfin är en μ -opioidagonist med svag egenaktivitet.

Elimineringen av buprenorfin är bi- eller tri-exponentiell och har en genomsnittlig halveringstid från plasma på 32 timmar.

Buprenorfin elimineras i feces genom gallutsöndring av de glukuronkonjugerade metaboliterna (70 %), och resten elimineras via urinen.

Naloxon

Absorption och distribution

Efter intravenös administrering distribueras naloxon snabbt (halveringstid för distribution ca 4 minuter). Efter peroral administrering är naloxon knappt mätbar i plasma. Efter sublingual administrering av buprenorfin/naloxon är plasmakoncentrationen av naloxon låg och sjunker snabbt.

Biotransformation

Läkemedlet metaboliseras i levern, primärt genom glukuronkonjugering och utsöndras via urinen. Naloxon har en genomsnittlig halveringstid i plasma på 1,2 timmar.

Särskilda populationer

Äldre

Inga farmakokinetiska data finns tillgängliga för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Renal eliminering spelar en relativt liten roll (ca 30 %) för buprenorfin/naloxons totala clearance. Det krävs inga dosjusteringar baserade på njurfunktion men försiktighet rekommenderas vid dosering till patienter med svår njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

Effekterna av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för buprenorfin och naloxon har utvärderats i en studie efter marknadsföring.

Tabell 3 summerar resultaten från en klinisk studie där exponeringen efter en singeldos Suboxone 2,0/0,5 mg (buprenorfin/naloxon) sublingual tablett bestämdes hos friska patienter och hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Tabell 3. Effekter av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiska parametrar för buprenorfin och naloxon efter administrering av SUBOXONE (relativ förändring jämfört med friska patienter)			
PK Parameter	Lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Klass A) (n=9)	Måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Klass B) (n=8)	Svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Klass C) (n=8)
Buprenorfin			
C _{max}	1,2-faldig ökning	1,1-faldig ökning	1,7-faldig ökning
AUC _{senast}	Lika som kontroll	1,6-faldig ökning	2,8-faldig ökning
Naloxon			
C _{max}	Lika som kontroll	2,7-faldig ökning	11,3-faldig ökning
AUC _{senast}	0,2-faldig minskning	3,2-faldig ökning	14,0-faldig ökning

Sammanlagt ökade plasmaexponeringen av buprenorfin ungefär 3-faldigt hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning, medan plasmaexponeringen av naloxon ökade 14-faldigt hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kombinationen av buprenorfin och naloxon har studerats i akuta och upprepade (upp till 90 dagar hos rått) toxicitetsstudier hos djur. Ingen synergistisk toxicitetsförstärkning har observerats. Biverkningar baserades på den kända farmakologiska aktiviteten hos opioid-agonist- och/eller antagonistsubstanser.

Kombinationen (4:1) av buprenorfinhydroklorid och naloxonhydroklorid var inte mutagen i ett bakteriellt mutationstest (Ames test) och var inte klastogen i ett cytogenetiskt *in vitro* test av humana lymfocyter eller i ett intravenöst mikrokärntest hos rått.

Reproduktionsstudier med peroral administrering av buprenorfin:naloxon (ratio 1:1) tyder på att embryotalitet förekom hos rått vid förekomst av toxicitet hos moderdjuret för alla doser. Den lägsta dosen som studerades representerade en exponeringsmultipel av 1 gång för buprenorfin och 5 gånger för naloxon vid den maximala terapeutiska dosen för människa beräknad på mg/m² basis. Ingen utvecklingstoxicitet observerades hos kanin vid doser som var toxiska för moderdjuret. Teratogenicitet har heller inte observerats hos vare sig rått eller kanin. Ingen peri-postnatal studie har genomförts med buprenorfin/naloxon. Maternell peroral administrering av höga doser buprenorfin under dräktighet och laktation resulterade dock i svår nedkomst (möjligen som ett resultat av den sederande effekten av buprenorfin), hög neonatal mortalitet och en måttlig fördröjning i utvecklingen av några neurologiska funktioner ("surface righting reflex" och reaktion vid oväntade yttre stimuli) hos neonatala råttor.

Administrering av buprenorfin tillsammans med föda till rått vid dosnivåer på 500 ppm eller mer gav en minskning av fertiliteten, som visades genom minskad befruktningstakt hos honor. En dos på 100 ppm administrerad tillsammans med föda (uppskattad exponering ungefär 2,4 gånger för

buprenorfin vid en human dos på 24 mg buprenorfin/naloxon baserat på AUC, plasmanivåer av naloxon var inte detekterbara hos råttor) hade ingen negativ effekt på fertiliteten hos honor.

En karcinogenicitetsstudie med buprenorfin/naloxon utfördes på råttor med doserna 7, 30 och 120 mg/kg/dag, med uppskattade exponeringsmultipler på 3 till 75 gånger, baserat på en human daglig dos om 16 mg sublinguallt, beräknad på mg/m² basis). Statistiskt signifikanta ökning av incidensen för godartad testikulärt interstitiellt (Leydigs) celladenom observerades i alla doseringsgrupperna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Mannitol
Majsstärkelse
Povidon K 30
Vattenfri citronsyra
Natriumcitrat
Magnesiumstearat
Acesulfamkalium
Naturliga smakämnen (citron och lime)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

7 resoribletter i blisterförpackning av papper/aluminium/nylon/aluminium/PVC.

28 resoribletter i blisterförpackning av papper/aluminium/nylon/aluminium/PVC.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/359/001

EU/1/06/359/002

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 26 september 2006

Datum för den senaste förnyelsen: 26 september 2011

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida

<http://www.ema.europa.eu/>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Suboxone 8 mg/2 mg sublinguala resoribletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje sublingual resoriblett innehåller 8 mg buprenorfin (som hydroklorid) och 2 mg naloxon (som hydrokloriddihydrat).

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje sublingual resoriblett innehåller 168 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Sublingual resoriblett

Vita sexkantiga kupade resoribletter på 11 mm märkta med "N8" på den ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Substitutionsbehandling vid opioidberoende inom ramen för medicinsk, social och psykologisk behandling. Syftet med naloxon som ingrediens är att förhindra intravenöst missbruk. Behandlingen är avsedd för användning hos vuxna och ungdomar över 15 år, som har samtyckt till behandling mot sitt missbruk.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen måste ske under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandling av opiatberoende/missbruk.

Försiktighetsåtgärder innan behandling

Innan behandlingen startar ska hänsyn tas till typ av opioidberoende (dvs. lång- eller kortverkande opioid), tid som gått sedan senaste opioidanvändning samt grad av opioidberoende. För att undvika påskyndande av abstinens ska behandlingen startas med buprenorfin/naloxon eller enbart buprenorfin först när objektiva och tydliga tecken på abstinens uppvisas (påvisat exempelvis med poäng som indikerar mild eller måttlig abstinens på den validerade skalan Clinical Opioid Withdrawal Scale, COWS).

- För patienter som är beroende av heroin eller kortverkande opioider ska första dosen med buprenorfin/naloxon tas först när tecken på abstinens uppträder, men inte tidigare än 6 timmar efter att patienten senast använde opioider.
- För patienter som får metadon: Innan behandlingen med buprenorfin/naloxon inleds måste metadondosen minskas till maximalt 30 mg/dag. Den långa halveringstiden hos metadon bör tas i beaktande när behandlingen med buprenorfin/naloxon påbörjas. Första dosen med buprenorfin/naloxon bör tas först när tecken på abstinens uppträder, men inte tidigare än 24 timmar efter att patienten senast använde metadon. Buprenorfin kan påskynda abstinenssymtom hos patienter som är beroende av metadon.

Dosering

Inledande behandling

Den rekommenderade startdosen för vuxna och barn över 15 år är en till två resoribletter Suboxone 2 mg/0,5 mg. Ytterligare en till två resoribletter Suboxone 2 mg/0,5 mg kan ges dag ett beroende på den enskilda patientens behov.

Under behandlingens början rekommenderas daglig övervakning av doseringen för att säkerställa att dosen tas sublinguallt på rätt sätt och för att observera patientens reaktion på behandlingen, som vägledning för effektiv dositering baserat på klinisk effekt.

Dosjustering och underhållsbehandling

Efter en dags inledande behandling bör dosen justeras successivt under de följande dagarna tills patienten stabiliseras till en underhållsdos, baserat på den kliniska effekten hos den enskilde patienten. Doseringen titreras i enlighet med upprepad bedömning av patientens kliniska och psykologiska status och bör göras i steg om 2-8 mg buprenorfin. Doseringen ska inte överskrida en daglig engångsdos på 24 mg buprenorfin.

Icke-daglig dosering

Efter att en tillfredställande stabilisering uppnåtts kan doseringsfrekvensen minskas till varannan dag och två gånger den individuellt titrerade dagliga doseringen. Till exempel, en patient som stabiliserats till en daglig dos på 8 mg buprenorfin kan ges 16 mg buprenorfin varannan dag samt ingen dos varannan dag. Hos vissa patienter kan doseringen minskas till 3 gånger i veckan (t.ex. måndag, onsdag och fredag) efter att en tillfredställande stabilisering har uppnåtts. Dosen på måndagen och onsdagen ska vara dubbelt så hög som den individuellt titrerade dagliga dosen och dosen på fredagen ska vara tre gånger så hög som den individuellt titrerade dagliga dosen. De övriga dagarna ges ingen dos. Dosen som ges under en dag får dock aldrig överskrida 24 mg buprenorfin. Denna doseringsregim kan vara otillräcklig för patienter som är i behov av titrerade dagliga doser > 8 mg buprenorfin/dag.

Utsättning av läkemedel

Efter att en tillfredställande stabilisering uppnåtts och om patienten samtycker, kan doseringen gradvis reduceras till en lägre underhållsdos. I vissa gynnsamma fall kan behandlingen avslutas. Tillgängligheten av 2 mg/0,5 mg och 8 mg/2 mg doser medger en nedtitring av dosen. Patienter som har behov av en lägre buprenorfindos kan använda buprenorfin 0,4 mg. På grund av återfallsrisken bör patienter övervakas efter avslutad behandling.

Särskilda populationer

Äldre

Säkerheten och effektiviteten hos buprenorfin/naloxon hos äldre patienter över 65 år har inte fastställts. Ingen doseringsrekommendation kan ges.

Nedsatt leverfunktion

Leverfunktionstester vid baseline samt hepatitserologi rekommenderas innan behandlingen inleds.

Patienter med positiv hepatitserologi, som samtidigt behandlas med andra läkemedel (se avsnitt 4.5) och/eller har nedsatt leverfunktion riskerar att få en accelererande leverskada. Regelbunden övervakning av leverfunktionen rekommenderas (se avsnitt 4.4).

De båda aktiva substanserna i Suboxone, buprenorfin och naloxon, metaboliseras i stor utsträckning i levern, och plasmanivåerna av både buprenorfin och naloxon var högre hos patienter med måttlig till svår leverfunktionsnedsättning. Patienterna ska övervakas för tecken och symtom på plötslig opioidabstinens, toxicitet eller överdosering orsakad av ökade nivåer av naloxon och/eller buprenorfin. Då farmakokinetiken av buprenorfin/naloxon kan vara förändrad hos patienter med nedsatt leverfunktion rekommenderas en lägre inledande dos och noggrann dositering hos patienter med mild till måttlig leverfunktionsnedsättning. Buprenorfin/naloxon är kontraindicerat hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Dosen buprenorfin/naloxon behöver inte justeras för patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas vid dosering av patienter med svår njurinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för buprenorfin/naloxon för barn under 15 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Behandlande läkare måste upplysa patienterna om att den sublinguala vägen är den enda effektiva och säkra administreringsvägen för det här läkemedlet (se avsnitt 4.4). Resoribletten ska ligga kvar under tungan till dess att den lösts upp. Patienter bör inte svälja eller förtära mat eller dryck innan resoribletten har lösts upp fullständigt.

Dosen kan utgå från flera Suboxone-resoribletter av olika styrkor och kan tas i en eller två omgångar. Den andra omgången ska tas omedelbart efter att den första har lösts upp.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Svår respiratorisk insufficiens.

Svår leverinsufficiens.

Akut alkoholism eller *delirium tremens*.

Samtidig administrering av opioidantagonister (naltrexon, nalmeften) vid behandling av alkohol- eller opioidberoende.

4.4 Varningar och försiktighet

Felanvändning, missbruk, diversion

Buprenorfin kan felanvändas eller missbrukas likt andra lagliga eller olagliga opioider. Möjliga risker vid felanvändning eller missbruk är överdosering, spridning av blodburna virusinfektioner, lokala och systemiska infektioner, samt andningsdepression och leverskada. Användning av buprenorfin av någon annan än den behandlade patienten kan leda till att nya missbrukare använder buprenorfin som den primära missbrukardrogen vilket kan ske om läkemedlet distribueras illegalt, antingen av den behandlade patienten eller om läkemedlet inte skyddas mot stöld.

Suboptimal behandling med buprenofrin/naloxon kan föranleda läkemedelsmissbruk hos patienten, vilket kan leda till överdos eller avhopp från behandlingen. En patient som är underdoserad med buprenorfin/naloxon kan fortsätta att självmedicinera sina okontrollerade abstinenssymtom med opioider, alkohol eller andra sedativa hypnotika som bensodiazepiner.

För att minimera risken för felanvändning, missbruk eller diversion bör läkare vidta lämpliga försiktighetsåtgärder när buprenorfin ordinerar och dispenserar, såsom att undvika förskrivning av flera påfyllningar tidigt i behandlingen och att genomföra uppföljningsbesök hos patienten med klinisk övervakning enligt patientens behov.

Kombinationen av buprenorfin och naloxon i Suboxone är avsedd att avskräcka från felanvändning och missbruk av buprenorfin. Då naloxonet i kombinationstabletten påskyndar abstinens hos individer som är beroende av heroin, metadon eller av andra opioidagonister, är det mindre troligt att Suboxone kommer att leda till intravenös eller intranasal felanvändning.

Andningsdepression

Ett antal dödsfall på grund av andningsdepression har rapporterats, i synnerhet när buprenorfin använts i kombination med bensodiazepiner (se avsnitt 4.5) eller när buprenorfin inte användes enligt ordination. Dödsfall har även rapporterats i samband med intag tillsammans med buprenorfin och andra centralt dämpande substanser som alkohol eller andra opioider. Om buprenorfin administreras

till icke-opioidberoende individer som inte är toleranta mot opioiders effekter kan potentiellt dödlig andningsdepression uppstå.

Denna produkt ska användas med försiktighet hos patienter med astma eller respiratorisk insufficiens (t.ex. kroniskt obstruktiv lungsjukdom, cor pulmonale, minskad respiratorisk reserv, hypoxi, hyperkapni, befintlig andningsdepression eller kyfoskolios (krökning av ryggraden som kan leda till andfåddhet)).

Buprenorfin/naloxon kan orsaka allvarlig, eventuellt dödlig, andningsdepression hos barn och icke-beroende personer vid fall av oavsiktlig eller avsiktlig förtäring. Patienter måste uppmanas att förvara blisterförpackningen säkert, att aldrig öppna blisterförpackningen i förväg och att förvara dem utom räckhåll för barn och andra personer i hushållet, och att inte ta läkemedlet i närvaro av barn. Vid oavsiktlig förtäring eller misstanke om förtäring ska en akutmottagning kontaktas omedelbart.

CNS-depression

Buprenorfin/naloxon kan orsaka dåsigheit, särskilt när det tas i kombination med alkohol eller centralt dämpande substanser (som lugnande, sedativa eller hypnotiska läkemedel) (se avsnitt 4.5).

Beroende

Buprenorfin är en partiell agonist till μ - (my-)opioidreceptorn och kronisk administrering ger opioidberoende. Djurstudier så väl som klinisk erfarenhet har visat att buprenorfin kan leda till beroende, men i lägre grad än en fullständig agonist, t.ex. morfin.

Abrupt avbrytande av behandling rekommenderas ej då det kan resultera i abstinenssyndrom som kan vara fördröjt.

Hepatit och leverpåverkan

Fall av akut leverskada har rapporterats hos opioidberoende missbrukare både i kliniska studier och i biverkningsrapporter efter marknadsintroduktion. Spektrat av avvikelser sträcker sig från övergående asymtomatiska ökningar av levertransaminaser till fallrapporter med leversvikt, levernekros, hepatorenalt syndrom, hepatisk encefalopati och dödsfall. I många fall har närvaron av redan befintliga mitokondriella sjukdomar (genetiska sjukdomar, avvikelser av leverenzymmer, virusinfektioner med hepatit B eller hepatit C, alkoholmissbruk, anorexi, samtidig användning av andra potentiella hepatotoxiska mediciner) samt pågående injektionsmissbruk av droger en orsakande eller bidragande roll. Dessa underliggande faktorer måste beaktas innan buprenorfin/naloxon förskrivs samt under behandling. När leverpåverkan misstänks måste ytterligare biologisk och etiologisk utvärdering göras. Beroende på resultaten kan behandlingen avslutas med försiktighet för att förhindra abstinenssymtom och för att förhindra återgång till illegalt drogmissbruk. Om behandlingen fortsätter ska leverfunktionen följas noggrant.

Opioidabstinenssyndrom

När behandling med buprenorfin/naloxon inleds måste läkaren vara medveten om den partiella agonistiska profilen för buprenorfin och att den kan utlösa abstinens hos opioidberoende patienter, särskilt om den ges tidigare än 6 timmar efter senaste användningen av heroin eller andra kortverkande opioider, eller om den ges kortare tid än 24 timmar efter senaste dosen av metadon. Patienterna bör noggrant övervakas under övergångsperioden från buprenorfin eller metadon till buprenorfin/naloxon då abstinenssymtom har rapporterats. För att undvika påskyndande av abstinens bör insättande av buprenorfin/naloxon göras när objektiva tecken på abstinens är uppenbara (se avsnitt 4.2).

Abstinenssymtom kan även ha samband med suboptimal dosering.

Nedsatt leverfunktion

Effekterna av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för buprenorfin och naloxon har utvärderats i en studie efter marknadsintroduktion. Eftersom både buprenorfin och naloxon i stor utsträckning metaboliseras i levern observerades förhöjda plasmanivåer för både buprenorfin och naloxon hos patienter med måttlig till svår leverfunktionsnedsättning efter en singeldosadministrering. Patienterna ska övervakas för tecken och symtom på plötslig opioidabstinens, toxicitet eller överdosering orsakad

av ökade nivåer av naloxon och/eller buprenorfin. Suboxone sublinguala tabletter ska användas med försiktighet till patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3 och 5.2). Buprenorfin/naloxon är kontraindicerat till patienter med svår leverfunktionsnedsättning.

Nedsatt njurfunktion

Den renala eliminationen kan vara förlängd eftersom 30 % av den administrerade dosen utsöndras genom njurarna. Metaboliter av buprenorfin ackumuleras hos patienter med njursvikt. Försiktighet rekommenderas vid doseringar till patienter med allvarlig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance <30 ml/min) (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Bruk hos ungdomar (åldrar 15-<18)

På grund av avsaknad av data för ungdomar (15-<18 år) ska patienter i denna åldersgrupp övervakas extra noggrant under behandling.

CYP3A-hämmare

Läkemedel som hämmar enzymet CYP3A4 kan leda till förhöjda koncentrationer av buprenorfin. En sänkning av dosen buprenorfin/naloxon kan behövas. Dosen av buprenorfin/naloxon ska titreras med försiktighet hos patienter som redan behandlas med CYP3A4-hämmare, då en lägre dos kan vara lämplig hos dessa patienter (se avsnitt 4.5).

Allmänna varningar relevanta vid administrering av opioider

Opioider kan orsaka ortostatisk hypotension hos ej sängbundna patienter.

Opioider kan öka trycket i cerebrospinalvätskan, vilket kan orsaka krampanfall. Opioider bör därför användas med försiktighet hos patienter med huvudskador, intrakraniella skador, eller under andra omständigheter där det cerebrospinala trycket kan öka, eller om patienten tidigare drabbats av krampanfall.

Opioider bör användas med försiktighet hos patienter med hypotension, prostatahypertrofi eller stenosis i urinröret.

Opioidinducerad mios, förändringar av medvetandenivån eller förändringar av smärtförmågan som symptom på sjukdom kan försvåra utvärderingen av patienten eller komplicera diagnosticeringen eller det kliniska förloppet av samtidiga sjukdomar.

Opioider bör användas med försiktighet hos patienter med myxödem, hypotyreoos eller adrenokortikal insufficiens (t.ex. Addisons sjukdom).

Opioider har visat sig öka trycket i koledokus och bör användas med försiktighet hos patienter med funktionsstörningar i gallgångarna.

Opioider bör administreras med försiktighet till äldre eller funktionsnedsatta patienter. Samtidig användning av monoaminoxidashämmare (MAOI) kan framkalla en förstärkt effekt av opioider, baserat på erfarenhet av morfin (se avsnitt 4.5).

Suboxone innehåller laktos. Patienter med sällsynt ärftlig galaktosintolerans bör inte använda detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Suboxone ska inte tas tillsammans med:

- alkoholhaltiga drycker eller mediciner som innehåller alkohol, då alkohol ökar den sedativa effekten av buprenorfin (se avsnitt 4.7).

Suboxone ska användas med försiktighet när det ges tillsammans med:

- bensodiazepiner: Denna kombination kan resultera i död pga. andningsdepression av centralt ursprung. Doseringar måste därför begränsas och denna kombination måste undvikas i fall där det finns en risk för missbruk. Patienter bör varnas om att det är extremt farligt att självadministrera icke-ordinerade bensodiazepiner samtidigt som man tar den här produkten och bör också förmanas om att endast använda bensodiazepiner samtidigt med denna produkt om så ordinerats av deras läkare (se avsnitt 4.4).
- andra centralt dämpande substanser, andra opioidderivat (t.ex. metadon, analgetika och hostdämpande medel), vissa antidepressiva, sederande H1-receptorantagonister, barbiturater, anxiolytika utöver bensodiazepiner, neuroleptika, klonidin och relaterade substanser. Dessa kombinationer ökar den centrala dämpningen. Den reducerade vakenhetsgraden kan göra att framförande av fordon och användning av maskiner blir riskfylld.
- Det kan dessutom vara svårt att ge adekvat smärtlindring när en fullständig opioidagonist administreras till patienter som tar buprenorfin/naloxon. Det finns därför en risk att överdosera med en fullständig agonist, särskilt vid försök att hantera buprenorfinets delvis agonistiska effekter eller när plasmanivåerna av buprenorfin minskar.
- naltrexon och nalmefen är opioidantagonister som kan blockera de farmakologiska effekterna av buprenorfin. Samtidig användning under behandling med buprenorfin/naloxon är kontraindicerat på grund av den potentiellt farliga interaktion som kan framkalla ett plötsligt utbrott av långvariga och intensiva opioida abstinensbesvär (se avsnitt 4.3).
- CYP3A4-hämmare: En interaktionsstudie med buprenorfin och ketokonazol (en potent hämmare av CYP3A4) resulterade i ökat C_{max} och AUC (ytan under kurvan) av buprenorfin (ungefär 50 % respektive 70 %) och till en mindre grad av norbuprenorfin. Patienter som får Suboxone ska övervakas noggrant och kan behöva dosreducering i kombination med potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. proteashämmare som ritonavir, nelfinavir eller indinavir eller antimykotikum av azoltyp som ketokonazol eller itrakonazol, makrolidantibiotika).
- CYP3A4-inducerare: Samtidig användning av CYP3A4-inducerare med buprenorfin kan minska plasmakoncentrationen av buprenorfin, vilket potentiellt kan resultera i en ineffektiv behandling av opioidberoende med buprenorfin. Det rekommenderas att patienter som tar buprenorfin/naloxon följs noggrant om inducerare (t.ex. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, rifampicin) administreras samtidigt. Buprenorfindosen eller CYP3A4-induceraren kan behöva justeras.
- Samtidig användning av monoaminoxidashämmare (MAOI) kan framkalla förstärkt effekt av opioider, baserat på erfarenhet av morfin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns ej tillräckliga data från användningen av Suboxone under graviditeten. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

I slutet av graviditeten kan buprenorfin framkalla andningsdepression hos det nyfödda barnet även efter en kort behandlingsperiod. Långtidsbehandling med buprenorfin under de tre sista månaderna av graviditeten kan orsaka abstinenssyndrom hos det nyfödda barnet (t.ex. hypertoni, neonatal tremor, neonatal agitation, myoklonus eller konvulsioner). Syndromet fördröjs i generellt från flera timmar till flera dagar efter födseln.

På grund av den långa halveringstiden för buprenorfin bör övervakning av det ofödda barnet under flera dagar i slutet av graviditeten övervägas för att förebygga risken för andningsdepression eller abstinenssyndrom hos nyfödda.

Dessutom bör användningen av buprenorfin/naloxon under graviditet utvärderas av läkaren. Buprenorfin/naloxon bör tas under graviditeten endast om den potentiella fördelen uppväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om naloxon utsöndras i bröstmjolk. Buprenorfin och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Hos råttor har buprenorfin setts hämma mjölkproduktionen. Amning ska därför avbrytas under behandling med Suboxone.

Fertilitet

Djurstudier har visat på en minskning av fertilitet hos honor vid höga doser (systemisk exponering > 2,4 gånger den humana exponeringen vid den högsta rekommenderade dosen på 24 mg buprenorfin, baserat på AUC). Se avsnitt 5.3.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Buprenorfin/naloxon har en mild till måttlig inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner när det ges till opioidberoende patienter. Produkten kan orsaka dåsigthet, yrsel eller nedsatt tankeförmåga, särskilt under behandlingens inledning och under dosjustering. Om det tas tillsammans med alkohol eller centralt dämpande substanser kan effekten sannolikt bli mer uttalad (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Patienter bör varnas för att framföra fordon eller använda farliga maskiner ifall buprenorfin/naloxon påverkar deras förmåga att utföra sådana aktiviteter.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast förekommande behandlingsrelaterade biverkningarna rapporterade i kliniska studier var förstoppning och symtom relaterade till abstinens (t.ex. sömnlöshet, huvudvärk, illamående, svettningar och smärta). Rapporterna om krampanfall, kräkningar, diarré och förhöjda leverfunktionstester sågs som allvarliga.

Biverkningstabell

Tabell 1 visar biverkningarna som rapporterats i pivotala kliniska studier med Suboxone i vilka 342 av 472 patienter (72,5 %) rapporterade behandlingsrelaterade biverkningar, samt biverkningar som rapporterats under uppföljning efter introduktionen på marknaden.

Dessa reaktioner är listade i tabell 1 efter klassificering i organsystem och frekvens:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Tabell 1: Behandlingsrelaterade biverkningar som rapporterats i kliniska studier och under uppföljning efter introduktionen på marknaden av buprenorfin/naloxon

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
<i>Infektioner och infestationer</i>		Influensa Infektion Faryngit Rinit	Urinvägs- infektion Vaginit	
<i>Blodet och lymfsystemet</i>			Anemi Leukocytos Leukopeni Lymfadenopati Trombocytopeni	
<i>Immunsystemet</i>			Överkänslighet	Anafylaktisk

				chock
<i>Metabolism och nutrition</i>			Minskad aptit Hyperglykemi Hyperlipidemi Hypoglykemi	
<i>Psykiska störningar</i>	Sömnlöshet	Ångest Depression Minskad libido Nervositet Onormala tankar	Onormala drömmar Agitation Apati Personlighetsförändring Drogberoende Eufori Fientlighet	Hallucinationer
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Huvudvärk	Migrän Yrsel Hypertoni Parestesi Somnolens	Minnesförlust Hyperkinesi Krampanfall Talrubbing Tremor	Hepatisk encefalopati Svimning
<i>Ögon</i>		Amblyopi Lakrimationstörning	Konjunktivit Mios	
<i>Öron och balansorgan</i>				Yrsel
<i>Hjärtat</i>			Angina pectoris Bradykardi Hjärtinfarkt Palpitation Takykardi	
<i>Blodkärl</i>		Hypertension Vasodilatation	Hypotoni	Ortostatisk hypotoni
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>		Hosta	Astma Dyspné Gäspningar	Bronkospasm Andningsdepression
<i>Magtarmkanalen</i>	Förstoppning Illamående	Buksmärtor Diarré Dyspepsi Flatulens Kräkningar	Ulcerös stomatit Missfärgning av tungan	
<i>Lever och gallvägar</i>				Hepatit Akut hepatit Gulsot Levernekros Hepatorenalt syndrom
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Svettningar	Klåda Utslag Urtikaria	Akne Alopeci Exfoliativ dermatit Torr hud Hudknutor	Angioödem
<i>Muskulo-skeletala systemet och</i>		Ryggsmärtor Artralgi Muskelspasmer	Artrit	

<i>bindväv</i>		Myalgi		
<i>Njurar och urinvägar</i>		Urin-abnormalitet	Albuminuri Dysuri Hematuri Njursten Urinretention	
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>		Impotens	Amenorré Ejakulationsstörningar Menorragi Metrorragi	
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Abstinenssyndrom	Asteni Bröstmärtor Frossa Feber Sjukdomskänsla Smärtor Perifera ödem	Hypotermi	Abstinenssyndrom hos nyfödda (se avsnitt 4.6)
<i>Undersökningar</i>		Onormalt leverfunktionstest Viktminskning	Ökning av blodkreatinin	Ökning av transaminaser
<i>Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer</i>		Skada	Värmeslag	

Beskrivning av utvalda biverkningar

Vid intravenöst missbruk har vissa biverkningar förknippats med missbruket snarare än med läkemedlet, bl.a. har lokala reaktioner, ibland septiska (abscess, celluliter) och potentiellt allvarlig akut hepatit och andra akuta infektioner som pneumoni och endokardit rapporterats (se avsnitt 4.4).

Hos patienter med ett påtagligt drogberoende kan inledande administrering av buprenorfin ge ett drogabstinenssyndrom liknande det som förknippas med naloxon (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**.

4.9 Överdoser

Symtom

Andningsdepression till följd av dämpning av centrala nervsystemet är det huvudsakliga symtom som kräver behandling vid överdos, eftersom det kan leda till andningsstillestånd och död. Tecken på överdosering kan också vara somnolens, amblyopi, mios, hypotension, illamående, kräkningar och/eller talstörningar.

Hantering

Allmänna stödjande åtgärder vidtas inklusive noggrann övervakning av patientens respiratoriska och kardiella status. Symtomatisk behandling av andningsdepression och allmänna intensivvårdande åtgärder ska sättas in. Öppna luftvägar och andningshjälp eller ventilationskontroll måste säkerställas. Patienten ska flyttas till en miljö med fullständiga resurser för återupplivning.

Om patienten kräks måste åtgärder vidtas för att förhindra aspiration av kräkningen.

Användning av en opioidantagonist (dvs. naloxon) rekommenderas trots den måttliga effekten den kan ha för att häva andningssymtomen orsakade av buprenorfin jämfört med dess effekt på opioider med fullständig agonistisk effekt.

Om naloxon används bör den långa verkningstiden för buprenorfin beaktas när det ska beslutas om hur lång tid som behövs för behandling och medicinsk övervakning för att häva effekterna vid en överdos. Naloxon kan ha en snabbare clearance än buprenorfin, vilket möjliggör att tidigare kontrollerade överdossymtom för buprenorfin återkommer. Det kan därför vara nödvändigt med en kontinuerlig infusion. Om infusion ej är möjligt kan det krävas upprepade doser av naloxon. De initiala naloxondoserna kan sträcka sig upp till 2 mg och upprepas var 2-3:e minut tills en tillfredsställande reaktion uppnås, men bör inte överskrida en inledande dos på 10 mg. Pågående intravenösa infusionshastigheter bör titreras enligt patientens reaktion.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga läkemedel med verkan på nervsystemet, medel vid behandling av beroendetillstånd ATC-kod: N07BC51

Verkningsmekanism

Buprenorfin är en partiell opioidagonist/antagonist som binder till μ och κ (kappa-) opioida receptorer i hjärnan. Dess verksamhet inom opioid underhållsbehandling tillskrivs den långsamma reversibla kopplingen till μ -opioida receptorer, som under en förlängd period kan minimera drogbehovet hos missbrukande patienter.

Takeffekten hos opioidagonister observerades i kliniskt farmakologiska studier hos opioidberoende personer.

Naloxon är en antagonist till μ -opioida receptorer. När det administreras peroralt eller sublinguellt i normala doser till patienter som går igenom opioidabstinens uppvisar naloxon små eller inga farmakologiska effekter på grund av dess nästan totala förstapassagemetabolism. När det administreras intravenöst till opioidberoende personer ger förekomsten av naloxon i Suboxone dock påtagliga opioida antagonistiska effekter samt opioidabstinens och förhindrar därmed intravenöst missbruk.

Klinisk effekt

Effekt- och säkerhetsdata för buprenorfin/naloxon kommer primärt från en ettårsstudie, som omfattade en 4-veckors randomiserad, dubbelblind jämförelse av buprenorfin/naloxon, buprenorfin och placebo följt av en 48-veckors säkerhetsstudie av buprenorfin/naloxon. I denna studie randomiserades 326 heroinberoende försökspersoner till antingen 16 mg buprenorfin/naloxon per dag, 16 mg buprenorfin per dag eller placebo. För de försökspersoner som randomiserades till någon av de aktiva behandlingarna inleddes doseringen med 8 mg buprenorfin dag 1, följt av 16 mg (två 8 mg) buprenorfin dag 2. Dag 3 växlades de som randomiserats till buprenorfin/naloxon över till kombinationstabletten. Försökspersonerna besökte dagligen kliniken (måndag till fredag) för utvärdering av dosering och effekt. "Ta hem" doser tillhandahölls för veckosluten. Den primära studiejämförelsen var att undersöka effekten av vardera buprenorfin och buprenorfin/naloxon jämfört med placebo. Andelen av de tre urinprov som togs varje vecka som var negativa avseende opioider som inte ingick i studien var statistiskt sett högre för både buprenorfin/naloxon jämfört med placebo ($p < 0,0001$) och buprenorfin jämfört med placebo ($p < 0,0001$).

I en dubbelblind, dubbel-dummy, parallellgruppsstudie, som jämförde en etanollösning av buprenorfin med en fullständig agonist som aktiv kontroll, randomiserades 162 försökspersoner till att erhålla den sublinguala etanollösningen av buprenorfin 8 mg/dag (en dos som på ett ungefär motsvarar 12 mg/dag av buprenorfin/naloxon) eller två relativt låga doser av aktiv kontroll, varav en var låg nog att agera

som alternativ till placebo, under en 3 till 10 dagars induktionsfas, en 16 veckor lång underhållsfas och en 7 veckor lång avgiftningsfas. Buprenorfin titrerades till en underhållsdos dag 3. Aktiva kontrolldoser titrerades mer gradvis. Baserat på kvarstående i behandling och andelen av de tre urinprov som togs varje vecka, som var negativa avseende opioider som inte ingick i studien, var buprenorfin mer effektiv än den lägre kontrolldosen i att behålla heroinmissbrukare i behandling och att reducera deras användning av opioider under behandlingen. Effekten av 8 mg buprenorfin per dag var jämförbar med den måttligt aktiva kontrollen, men ekvivalens kunde inte påvisas.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Buprenorfin

Absorption

Vid peroralt intag genomgår buprenorfin förstapassagemetabolism med N-dealkylering och glukuronkonjugering i tunntarm och lever. Peroral användning av detta läkemedel är därför olämpligt.

Maximala plasmakoncentrationer uppnås 90 minuter efter sublingual administrering. Plasmanivåer av buprenorfin ökar med den sublinguala dosen av buprenorfin/naloxon. Både C_{max} och AUC för buprenorfin ökade med ökad dos (i intervallet 4-16 mg), även om ökningen var proportionellt lägre än dosökningen.

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 ₀₋₄₈ timme · ng/ml	12,52 (35)	20,22 (43)	34,89 (33)

Distribution

Absorptionen av buprenorfin följs av en snabb distributionsfas (med en halveringstid för distribution på 2 till 5 timmar).

Biotransformation och eliminering

Buprenorfin metaboliseras genom 14-N-dealkylering och glukuronkonjugering av modersubstansen och den dealkylerade metaboliten. Kliniska data bekräftar att CYP3A4 är ansvarig för N-dealkylering av buprenorfin. N-dealkylbuprenorfin är en μ -opioidagonist med svag egenaktivitet.

Elimineringen av buprenorfin är bi- eller tri-exponentiell och har en genomsnittlig halveringstid från plasma på 32 timmar.

Buprenorfin elimineras i feces genom gallutsöndring av de glukuronkonjugerade metaboliterna (70 %), och resten elimineras via urinen.

Naloxon

Absorption och distribution

Efter intravenös administrering distribueras naloxon snabbt (halveringstid för distribution ca 4 minuter). Efter peroral administrering är naloxon knappt mätbar i plasma. Efter sublingual administrering av buprenorfin/naloxon är plasmakoncentrationen av naloxon låg och sjunker snabbt.

Biotransformation

Läkemedlet metaboliseras i levern, primärt genom glukuronkonjugering och utsöndras via urinen. Naloxon har en genomsnittlig halveringstid i plasma på 1,2 timmar.

Särskilda populationer

Äldre

Inga farmakokinetiska data finns tillgängliga för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Renal eliminering spelar en relativt liten roll (ca 30 %) för buprenorfin/naloxons totala clearance. Det krävs inga dosjusteringar baserade på njurfunktion men försiktighet rekommenderas vid dosering till patienter med svår njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

Effekterna av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för buprenorfin och naloxon har utvärderats i en studie efter marknadsföring.

Tabell 3 summerar resultaten från en klinisk studie där exponeringen efter en singeldos Suboxone 2,0/0,5 mg (buprenorfin/naloxon) sublingual tablett bestämdes hos friska patienter och hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Tabell 3. Effekter av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiska parametrar för buprenorfin och naloxon efter administrering av SUBOXONE (relativ förändring jämfört med friska patienter)			
PK Parameter	Lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Klass A) (n=9)	Måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Klass B) (n=8)	Svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Klass C) (n=8)
Buprenorfin			
C _{max}	1,2-faldig ökning	1,1-faldig ökning	1,7-faldig ökning
AUC _{senast}	Lika som kontroll	1,6-faldig ökning	2,8-faldig ökning
Naloxon			
C _{max}	Lika som kontroll	2,7-faldig ökning	11,3-faldig ökning
AUC _{senast}	0,2-faldig minskning	3,2-faldig ökning	14,0-faldig ökning

Sammantaget ökade plasmaexponeringen av buprenorfin ungefär 3-faldigt hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning, medan plasmaexponeringen av naloxon ökade 14-faldigt hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kombinationen av buprenorfin och naloxon har studerats i akuta och upprepade (upp till 90 dagar hos rått) toxicitetsstudier hos djur. Ingen synergistisk toxicitetsförstärkning har observerats. Biverkningar baserades på den kända farmakologiska aktiviteten hos opioid-agonist- och/eller antagonistsubstanser.

Kombinationen (4:1) av buprenorfinhydroklorid och naloxonhydroklorid var inte mutagen i ett bakteriellt mutationstest (Ames test) och var inte klastogen i ett cytogenetiskt *in vitro* test av humana lymfocyter eller i ett intravenöst mikrokärntest hos råttor.

Reproduktionsstudier med peroral administrering av buprenorfin:naloxon (ratio 1:1) tyder på att embryoletalitet förekom hos råttor vid förekomst av toxicitet hos moderdjuret för alla doser. Den lägsta dosen som studerades representerade en exponeringsmultipel av 1 gång för buprenorfin och 5 gånger för naloxon vid den maximala terapeutiska dosen för människa beräknad på mg/m² basis. Ingen utvecklingstoxicitet observerades hos kanin vid doser som var toxiska för moderdjuret. Teratogenicitet har heller inte observerats hos vare sig råttor eller kanin. Ingen peri-postnatal studie har genomförts med buprenorfin/naloxon. Maternell peroral administrering av höga doser buprenorfin under dräktighet och laktation resulterade dock i svår nedkomst (möjligen som ett resultat av den sederande effekten av buprenorfin), hög neonatal mortalitet och en måttlig fördröjning i utvecklingen av några neurologiska funktioner ("surface righting reflex" och reaktion vid oväntade yttre stimuli) hos neonatala råttor.

Administrering av buprenorfin tillsammans med föda till råttor vid dosnivåer på 500 ppm eller mer gav en minskning av fertiliteten, som visades genom minskad befruktningstakt hos honor. En dos på 100 ppm administrerad tillsammans med föda (uppskattad exponering ungefär 2,4 gånger för buprenorfin vid en human dos på 24 mg buprenorfin/naloxon baserat på AUC, plasmanivåer av naloxon var inte detekterbara hos råttor) hade ingen negativ effekt på fertiliteten hos honor.

En carcinogenicitetsstudie med buprenorfin/naloxon utfördes på råttor med doserna 7, 30 och 120 mg/kg/dag, med uppskattade exponeringsmultipler på 3 till 75 gånger, baserat på en human daglig dos om 16 mg sublinguallt, beräknad på mg/m² basis). Statistiskt signifikanta ökning av incidensen för godartad testikulärt interstitiellt (Leydig's) celladenom observerades i alla doseringsgrupperna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Mannitol
Majsstärkelse
Povidon K 30
Vattenfri citronsyra
Natriumcitrat
Magnesiumstearat
Acesulfamkalium
Naturliga smakämnen (citron och lime)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

7 resoribletter i blisterförpackning av papper/aluminium/nylon/aluminium/PVC.

28 resoribletter i blisterförpackning av papper/aluminium/nylon/aluminium/PVC.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Indivior UK Limited
103-105 Bath Road
Slough Berkshire

SL1 3UH
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/359/003
EU/1/06/359/004

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 26 september 2006
Datum för den senaste förnyelsen: 26 september 2011

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu/>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Suboxone 16 mg/4 mg sublinguala resoribletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje sublingual resoriblett innehåller 16 mg buprenorfin (som hydroklorid) och 4 mg naloxon (som hydrokloriddihydrat).

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje sublingual resoriblett innehåller 156,64 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Sublingual resoriblett

Vita runda kupade resoribletter på 10,5 mm märkta med "N16" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Substitutionsbehandling vid opioidberoende inom ramen för medicinsk, social och psykologisk behandling. Syftet med naloxon som ingrediens är att förhindra intravenöst missbruk. Behandlingen är avsedd för användning hos vuxna och ungdomar över 15 år, som har samtyckt till behandling mot sitt missbruk.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen måste ske under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandling av opiatberoende/missbruk.

Försiktighetsåtgärder innan behandling

Innan behandlingen startar ska hänsyn tas till typ av opioidberoende (dvs. lång- eller kortverkande opioid), tid som gått sedan senaste opioidanvändning samt grad av opioidberoende. För att undvika påskyndande av abstinens ska behandlingen startas med buprenorfin/naloxon eller enbart buprenorfin först när objektiva och tydliga tecken på abstinens uppvisas (påvisat exempelvis med poäng som indikerar mild eller måttlig abstinens på den validerade skalan Clinical Opioid Withdrawal Scale, COWS).

- För patienter som är beroende av heroin eller kortverkande opioider ska första dosen med buprenorfin/naloxon tas först när tecken på abstinens uppträder, men inte tidigare än 6 timmar efter att patienten senast använde opioider.
- För patienter som får metadon: Innan behandlingen med buprenorfin/naloxon inleds måste metadondosen minskas till maximalt 30 mg/dag. Den långa halveringstiden hos metadon bör tas i beaktande när behandlingen med buprenorfin/naloxon påbörjas. Första dosen med buprenorfin/naloxon bör tas först när tecken på abstinens uppträder, men inte tidigare än 24 timmar efter att patienten senast använde metadon. Buprenorfin kan påskynda abstinenssymtom hos patienter som är beroende av metadon.

Dosering

Inledande behandling

Den rekommenderade startdosen för vuxna och barn över 15 år är en till två resoribletter Suboxone 2 mg/0,5 mg. Ytterligare en till två resoribletter Suboxone 2 mg/0,5 mg kan ges dag ett beroende på den enskilda patientens behov.

Under behandlingens början rekommenderas daglig övervakning av doseringen för att säkerställa att dosen tas sublinguallt på rätt sätt och för att observera patientens reaktion på behandlingen, som vägledning för effektiv dositering baserat på klinisk effekt.

Dosjustering och underhållsbehandling

Efter en dags inledande behandling bör dosen justeras successivt under de följande dagarna tills patienten stabiliseras till en underhållsdos, baserat på den kliniska effekten hos den enskilde patienten. Doseringen titreras i enlighet med upprepad bedömning av patientens kliniska och psykologiska status och bör göras i steg om 2-8 mg buprenorfin. Doseringen ska inte överskrida en daglig engångsdos på 24 mg buprenorfin.

Icke-daglig dosering

Efter att en tillfredställande stabilisering uppnåtts kan doseringsfrekvensen minskas till varannan dag och två gånger den individuellt titrerade dagliga doseringen. Till exempel, en patient som stabiliserats till en daglig dos på 8 mg buprenorfin kan ges 16 mg buprenorfin varannan dag samt ingen dos varannan dag. Hos vissa patienter kan doseringen minskas till 3 gånger i veckan (t.ex. måndag, onsdag och fredag) efter att en tillfredställande stabilisering har uppnåtts. Dosen på måndagen och onsdagen ska vara dubbelt så hög som den individuellt titrerade dagliga dosen och dosen på fredagen ska vara tre gånger så hög som den individuellt titrerade dagliga dosen. De övriga dagarna ges ingen dos. Dosen som ges under en dag får dock aldrig överskrida 24 mg buprenorfin. Denna doseringsregim kan vara otillräcklig för patienter som är i behov av titrerade dagliga doser > 8 mg buprenorfin/dag.

Utsättning av läkemedel

Efter att en tillfredställande stabilisering uppnåtts och om patienten samtycker, kan doseringen gradvis reduceras till en lägre underhållsdos. I vissa gynnsamma fall kan behandlingen avslutas.

Tillgängligheten av 2 mg/0,5 mg och 8 mg/2 mg doser medger en nedtitring av dosen. Patienter som har behov av en lägre buprenorfindos kan använda buprenorfin 0,4 mg. På grund av återfallsrisken bör patienter övervakas efter avslutad behandling.

Särskilda populationer

Äldre

Säkerheten och effektiviteten hos buprenorfin/naloxon hos äldre patienter över 65 år har inte fastställts. Ingen doseringsrekommendation kan ges.

Nedsatt leverfunktion

Leverfunktionstester vid baseline samt hepatitserologi rekommenderas innan behandlingen inleds.

Patienter med positiv hepatitserologi, som samtidigt behandlas med andra läkemedel (se avsnitt 4.5) och/eller har nedsatt leverfunktion riskerar att få en accelererande leverskada. Regelbunden övervakning av leverfunktionen rekommenderas (se avsnitt 4.4).

De båda aktiva substanserna i Suboxone, buprenorfin och naloxon, metaboliseras i stor utsträckning i levern, och plasmanivåerna av både buprenorfin och naloxon var högre hos patienter med måttlig till svår leverfunktionsnedsättning. Patienterna ska övervakas för tecken och symtom på plötslig opioidabstinens, toxicitet eller överdosering orsakad av ökade nivåer av naloxon och/eller buprenorfin. Då farmakokinetiken av buprenorfin/naloxon kan vara förändrad hos patienter med nedsatt leverfunktion rekommenderas en lägre inledande dos och noggrann dositering hos patienter med mild till måttlig leverfunktionsnedsättning. Buprenorfin/naloxon är kontraindicerat hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Dosen buprenorfin/naloxon behöver inte justeras för patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas vid dosering av patienter med svår njurinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för buprenorfin/naloxon för barn under 15 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Behandlande läkare måste upplysa patienterna om att den sublinguala vägen är den enda effektiva och säkra administreringsvägen för det här läkemedlet (se avsnitt 4.4). Resoribletten ska ligga kvar under tungan till dess att den lösts upp. Patienter bör inte svälja eller förtära mat eller dryck innan resoribletten har lösts upp fullständigt.

Dosen kan utgå från flera Suboxone-resoribletter av olika styrkor och kan tas i en eller två omgångar. Den andra omgången ska tas omedelbart efter att den första har lösts upp.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Svår respiratorisk insufficiens.

Svår leverinsufficiens.

Akut alkoholism eller *delirium tremens*.

Samtidig administrering av opioidantagonister (naltrexon, nalmeften) vid behandling av alkohol- eller opioidberoende.

4.4 Varningar och försiktighet

Felanvändning, missbruk, diversion

Buprenorfin kan felanvändas eller missbrukas likt andra lagliga eller olagliga opioider. Möjliga risker vid felanvändning eller missbruk är överdosering, spridning av blodburna virusinfektioner, lokala och systemiska infektioner, samt andningsdepression och leverskada. Användning av buprenorfin av någon annan än den behandlade patienten kan leda till att nya missbrukare använder buprenorfin som den primära missbrukardrogen vilket kan ske om läkemedlet distribueras illegalt, antingen av den behandlade patienten eller om läkemedlet inte skyddas mot stöld.

Suboptimal behandling med buprenofrin/naloxon kan föranleda läkemedelsmissbruk hos patienten, vilket kan leda till överdos eller avhopp från behandlingen. En patient som är underdoserad med buprenorfin/naloxon kan fortsätta att självmedicinera sina okontrollerade abstinenssymtom med opioider, alkohol eller andra sedativa hypnotika som bensodiazepiner.

För att minimera risken för felanvändning, missbruk eller diversion bör läkare vidta lämpliga försiktighetsåtgärder när buprenorfin ordinerar och dispenserar, såsom att undvika förskrivning av flera påfyllningar tidigt i behandlingen och att genomföra uppföljningsbesök hos patienten med klinisk övervakning enligt patientens behov.

Kombinationen av buprenorfin och naloxon i Suboxone är avsedd att avskräcka från felanvändning och missbruk av buprenorfin. Då naloxonet i kombinationstabletten påskyndar abstinens hos individer som är beroende av heroin, metadon eller av andra opioidagonister, är det mindre troligt att Suboxone kommer att leda till intravenös eller intranasal felanvändning.

Andningsdepression

Ett antal dödsfall på grund av andningsdepression har rapporterats, i synnerhet när buprenorfin använts i kombination med bensodiazepiner (se avsnitt 4.5) eller när buprenorfin inte användes enligt ordination. Dödsfall har även rapporterats i samband med intag tillsammans med buprenorfin och andra centralt dämpande substanser som alkohol eller andra opioider. Om buprenorfin administreras

till icke-opioidberoende individer som inte är toleranta mot opioiders effekter kan potentiellt dödlig andningsdepression uppstå.

Denna produkt ska användas med försiktighet hos patienter med astma eller respiratorisk insufficiens (t.ex. kroniskt obstruktiv lungsjukdom, cor pulmonale, minskad respiratorisk reserv, hypoxi, hyperkapni, befintlig andningsdepression eller kyfoskolios (krökning av ryggraden som kan leda till andfåddhet)).

Buprenorfin/naloxon kan orsaka allvarlig, eventuellt dödlig, andningsdepression hos barn och icke-beroende personer vid fall av oavsiktlig eller avsiktlig förtäring. Patienter måste uppmanas att förvara blisterförpackningen säkert, att aldrig öppna blisterförpackningen i förväg och att förvara dem utom räckhåll för barn och andra personer i hushållet, och att inte ta läkemedlet i närvaro av barn. Vid oavsiktlig förtäring eller misstanke om förtäring ska en akutmottagning kontaktas omedelbart.

CNS-depression

Buprenorfin/naloxon kan orsaka dåsigheit, särskilt när det tas i kombination med alkohol eller centralt dämpande substanser (som lugnande, sedativa eller hypnotiska läkemedel) (se avsnitt 4.5).

Beroende

Buprenorfin är en partiell agonist till μ - (my-)opioidreceptorn och kronisk administrering ger opioidberoende. Djurstudier så väl som klinisk erfarenhet har visat att buprenorfin kan leda till beroende, men i lägre grad än en fullständig agonist, t.ex. morfin.

Abrupt avbrytande av behandling rekommenderas ej då det kan resultera i abstinenssyndrom som kan vara fördröjt.

Hepatit och leverpåverkan

Fall av akut leverskada har rapporterats hos opioidberoende missbrukare både i kliniska studier och i biverkningsrapporter efter marknadsintroduktion. Spektrat av avvikelser sträcker sig från övergående asymtomatiska ökningar av levertransaminaser till fallrapporter med leversvikt, levernekros, hepatorenalt syndrom, hepatisk encefalopati och dödsfall. I många fall har närvaron av redan befintliga mitokondriella sjukdomar (genetiska sjukdomar, avvikelser av leverenzym, virusinfektioner med hepatit B eller hepatit C, alkoholmissbruk, anorexi, samtidig användning av andra potentiella hepatotoxiska mediciner) samt pågående injektionsmissbruk av droger en orsakande eller bidragande roll. Dessa underliggande faktorer måste beaktas innan buprenorfin/naloxon förskrivs samt under behandling. När leverpåverkan misstänks måste ytterligare biologisk och etiologisk utvärdering göras. Beroende på resultaten kan behandlingen avslutas med försiktighet för att förhindra abstinenssymtom och för att förhindra återgång till illegalt drogmissbruk. Om behandlingen fortsätter ska leverfunktionen följas noggrant.

Opioidabstinenssyndrom

När behandling med buprenorfin/naloxon inleds måste läkaren vara medveten om den partiella agonistiska profilen för buprenorfin och att den kan utlösa abstinens hos opioidberoende patienter, särskilt om den ges tidigare än 6 timmar efter senaste användningen av heroin eller andra kortverkande opioider, eller om den ges kortare tid än 24 timmar efter senaste dosen av metadon. Patienterna bör noggrant övervakas under övergångsperioden från buprenorfin eller metadon till buprenorfin/naloxon då abstinenssymtom har rapporterats. För att undvika påskyndande av abstinens bör insättande av buprenorfin/naloxon göras när objektiva tecken på abstinens är uppenbara (se avsnitt 4.2).

Abstinenssymtom kan även ha samband med suboptimal dosering.

Nedsatt leverfunktion

Effekterna av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för buprenorfin och naloxon har utvärderats i en studie efter marknadsintroduktion. Eftersom både buprenorfin och naloxon i stor utsträckning metaboliseras i levern observerades förhöjda plasmanivåer för både buprenorfin och naloxon hos patienter med måttlig till svår leverfunktionsnedsättning efter en singeldosadministrering. Patienterna ska övervakas för tecken och symtom på plötslig opioidabstinens, toxicitet eller överdosering orsakad

av ökade nivåer av naloxon och/eller buprenorfin. Suboxone sublinguala tabletter ska användas med försiktighet till patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3 och 5.2). Buprenorfin/naloxon är kontraindicerat till patienter med svår leverfunktionsnedsättning.

Nedsatt njurfunktion

Den renala eliminationen kan vara förlängd eftersom 30 % av den administrerade dosen utsöndras genom njurarna. Metaboliter av buprenorfin ackumuleras hos patienter med njursvikt. Försiktighet rekommenderas vid doseringar till patienter med allvarlig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance <30 ml/min) (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Bruk hos ungdomar (åldrar 15-< 18)

På grund av avsaknad av data för ungdomar (15-< 18 år) ska patienter i denna åldersgrupp övervakas extra noggrant under behandling.

CYP3A-hämmare

Läkemedel som hämmar enzymet CYP3A4 kan leda till förhöjda koncentrationer av buprenorfin. En sänkning av dosen buprenorfin/naloxon kan behövas. Dosen av buprenorfin/naloxon ska titreras med försiktighet hos patienter som redan behandlas med CYP3A4-hämmare, då en lägre dos kan vara lämplig hos dessa patienter (se avsnitt 4.5).

Allmänna varningar relevanta vid administrering av opioider

Opioider kan orsaka ortostatisk hypotension hos ej sängbundna patienter.

Opioider kan öka trycket i cerebrospinalvätskan, vilket kan orsaka krampanfall. Opioider bör därför användas med försiktighet hos patienter med huvudskador, intrakraniella skador, eller under andra omständigheter där det cerebrospinala trycket kan öka, eller om patienten tidigare drabbats av krampanfall.

Opioider bör användas med försiktighet hos patienter med hypotension, prostatahypertrofi eller stenosis i urinröret.

Opioidinducerad mios, förändringar av medvetandenivån eller förändringar av smärtförmågan som symptom på sjukdom kan försvåra utvärderingen av patienten, eller komplicera diagnosticeringen eller det kliniska förloppet av samtidiga sjukdomar.

Opioider bör användas med försiktighet hos patienter med myxödem, hypotyreoos eller adrenokortikal insufficiens (t.ex. Addisons sjukdom).

Opioider har visat sig öka trycket i koledokus och bör användas med försiktighet hos patienter med funktionsstörningar i gallgångarna.

Opioider bör administreras med försiktighet till äldre eller funktionsnedsatta patienter.

Samtidig användning av monoaminoxidashämmare (MAOI) kan framkalla en förstärkt effekt av opioider, baserat på erfarenhet av morfin (se avsnitt 4.5).

Suboxone innehåller laktos. Patienter med sällsynt ärftlig galaktosintolerans bör inte använda detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Suboxone ska inte tas tillsammans med:

- alkoholhaltiga drycker eller mediciner som innehåller alkohol, då alkohol ökar den sedativa effekten av buprenorfin (se avsnitt 4.7).

Suboxone ska användas med försiktighet när det ges tillsammans med:

- bensodiazepiner: Denna kombination kan resultera i död pga. andningsdepression av centralt ursprung. Doseringar måste därför begränsas och denna kombination måste undvikas i fall där det finns en risk för missbruk. Patienter bör varnas om att det är extremt farligt att självadministrera icke-ordinerade bensodiazepiner samtidigt som man tar den här produkten och bör också förmanas om att endast använda bensodiazepiner samtidigt med denna produkt om så ordinerats av deras läkare (se avsnitt 4.4).
- andra centralt dämpande substanser, andra opioidderivat (t.ex. metadon, analgetika och hostdämpande medel), vissa antidepressiva, sederande H1-receptorantagonister, barbiturater, anxiolytika utöver bensodiazepiner, neuroleptika, klonidin och relaterade substanser. Dessa kombinationer ökar den centrala dämpningen. Den reducerade vakenhetsgraden kan göra att framförande av fordon och användning av maskiner blir riskfylld.
- Det kan dessutom vara svårt att ge adekvat smärtlindring när en fullständig opioidagonist administreras till patienter som tar buprenorfin/naloxon. Det finns därför en risk att överdosera med en fullständig agonist, särskilt vid försök att hantera buprenorfinets delvis agonistiska effekter eller när plasmanivåerna av buprenorfin minskar.
- naltrexon och nalmefen är opioidantagonister som kan blockera de farmakologiska effekterna av buprenorfin. Samtidig användning under behandling med buprenorfin/naloxon är kontraindicerat på grund av den potentiellt farliga interaktion som kan framkalla ett plötsligt utbrott av långvariga och intensiva opioida abstinensbesvär (se avsnitt 4.3).
- CYP3A4-hämmare: En interaktionsstudie med buprenorfin och ketokonazol (en potent hämmare av CYP3A4) resulterade i ökat C_{max} och AUC (ytan under kurvan) av buprenorfin (ungefär 50 % respektive 70 %) och till en mindre grad av norbuprenorfin. Patienter som får Suboxone ska övervakas noggrant och kan behöva dosreducering i kombination med potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. proteashämmare som ritonavir, nelfinavir eller indinavir eller antimykotikum av azoltyp som ketokonazol eller itrakonazol, makrolidantibiotika).
- CYP3A4-inducerare: Samtidig användning av CYP3A4-inducerare med buprenorfin kan minska plasmakoncentrationen av buprenorfin, vilket potentiellt kan resultera i en ineffektiv behandling av opioidberoende med buprenorfin. Det rekommenderas att patienter som tar buprenorfin/naloxon följs noggrant om inducerare (t.ex. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, rifampicin) administreras samtidigt. Buprenorfindosen eller CYP3A4-induceraren kan behöva justeras.
- Samtidig användning av monoaminoxidashämmare (MAOI) kan framkalla förstärkt effekt av opioider, baserat på erfarenhet av morfin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns ej tillräckliga data från användningen av Suboxone under graviditeten. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

I slutet av graviditeten kan buprenorfin framkalla andningsdepression hos det nyfödda barnet även efter en kort behandlingsperiod. Långtidsbehandling med buprenorfin under de tre sista månaderna av graviditeten kan orsaka abstinenssyndrom hos det nyfödda barnet (t.ex. hypertoni, neonatal tremor, neonatal agitation, myoklonus eller konvulsioner). Syndromet fördröjs i generellt från flera timmar till flera dagar efter födseln.

På grund av den långa halveringstiden för buprenorfin bör övervakning av det ofödda barnet under flera dagar i slutet av graviditeten övervägas för att förebygga risken för andningsdepression eller abstinenssyndrom hos nyfödda.

Dessutom bör användningen av buprenorfin/naloxon under graviditet utvärderas av läkaren. Buprenorfin/naloxon bör tas under graviditeten endast om den potentiella fördelen uppväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om naloxon utsöndras i bröstmjolk. Buprenorfin och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Hos råtta har buprenorfin setts hämma mjolkproduktionen. Amning ska därför avbrytas under behandling med Suboxone.

Fertilitet

Djurstudier har visat på en minskning av fertilitet hos honor vid höga doser (systemisk exponering > 2,4 gånger den humana exponeringen vid den högsta rekommenderade dosen på 24 mg buprenorfin, baserat på AUC). Se avsnitt 5.3.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Buprenorfin/naloxon har en mild till måttlig inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner när det ges till opioidberoende patienter. Produkten kan orsaka dåsighet, yrsel eller nedsatt tankeförmåga, särskilt under behandlingens inledning och under dosjustering. Om det tas tillsammans med alkohol eller centralt dämpande substanser kan effekten sannolikt bli mer uttalad (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Patienter bör varnas för att framföra fordon eller använda farliga maskiner ifall buprenorfin/naloxon påverkar deras förmåga att utföra sådana aktiviteter.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast förekommande behandlingsrelaterade biverkningarna rapporterade i kliniska studier var förstoppning och symtom relaterade till abstinens (t.ex. sömnlöshet, huvudvärk, illamående, svettningar och smärta). Rapporten om krampanfall, kräkningar, diarré och förhöjda leverfunktionstester sågs som allvarliga.

Biverkningstabell

Tabell 1 visar biverkningarna som rapporterats i pivotala kliniska studier med Suboxone i vilka 342 av 472 patienter (72,5 %) rapporterade behandlingsrelaterade biverkningar, samt biverkningar som rapporterats under uppföljning efter introduktionen på marknaden.

Dessa reaktioner är listade i tabell 1 efter klassificering i organsystem och frekvens:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Tabell 1: Behandlingsrelaterade biverkningar som rapporterats i kliniska studier och under uppföljning efter introduktionen på marknaden av buprenorfin/naloxon

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
<i>Infektioner och infestationer</i>		Influensa Infektion Faryngit Rinit	Urinvägs- infektion Vaginit	
<i>Blodet och lymfsystemet</i>			Anemi Leukocytos Leukopeni Lymfadenopati Trombocytopeni	
<i>Immunsystemet</i>			Överkänslighet	Anafylaktisk

				chock
<i>Metabolism och nutrition</i>			Minskad aptit Hyperglykemi Hyperlipidemi Hypoglykemi	
<i>Psykiska störningar</i>	Sömlöshet	Ångest Depression Minskad libido Nervositet Onormala tankar	Onormala drömmar Agitation Apati Personlighetsförändring Drogberoende Eufori Fientlighet	Hallucinationer
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Huvudvärk	Migrän Yrsel Hypertoni Parestesi Somnolens	Minnesförlust Hyperkinesi Krampanfall Talrubbing Tremor	Hepatisk encefalopati Svimning
<i>Ögon</i>		Amblyopi Lakrimationsstörning	Konjunktivit Mios	
<i>Öron och balansorgan</i>				Yrsel
<i>Hjärtat</i>			Angina pectoris Bradykardi Hjärtinfarkt Palpitation Takykardi	
<i>Blodkärl</i>		Hypertension Vasodilatation	Hypotoni	Ortostatisk hypotoni
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>		Hosta	Astma Dyspné Gäspningar	Bronkospasm Andningsdepression
<i>Magtarmkanalen</i>	Förstoppning Illamående	Buksmärtor Diarré Dyspepsi Flatulens Kräkningar	Ulcerös stomatit Missfärgning av tungan	
<i>Lever och gallvägar</i>				Hepatit Akut hepatit Gulsot Levernekros Hepatorenalt syndrom
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Svettningar	Klåda Utslag Urtikaria	Akne Alopeci Exfoliativ dermatit Torr hud Hudknutor	Angioödem
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>		Ryggsmärtor Artralgi Muskelspasmer Myalgi	Artrit	

<i>Njurar och urinvägar</i>		Urin-abnormalitet	Albuminuri Dysuri Hematuri Njursten Urinretention	
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>		Impotens	Amenorré Ejakulationsstörningar Menorragi Metrorragi	
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssättet</i>	Abstinenssyndrom	Asteni Bröstsmärtor Frossa Feber Sjukdomskänsla Smärtor Perifera ödem	Hypotermi	Abstinenssyndrom hos nyfödda (se avsnitt 4.6)
<i>Undersökningar</i>		Onormalt leverfunktionstest Viktminskning	Ökning av blodkreatinin	Ökning av transaminaser
<i>Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer</i>		Skada	Värmeslag	

Beskrivning av utvalda biverkningar

Vid intravenöst missbruk har vissa biverkningar förknippats med missbruket snarare än med läkemedlet, bl.a. har lokala reaktioner, ibland septiska (abscess, celluliter) och potentiellt allvarlig akut hepatit och andra akuta infektioner som pneumoni och endokardit rapporterats (se avsnitt 4.4).

Hos patienter med ett påtagligt, drogberoende kan inledande administrering av buprenorfin ge ett drogabstinenssyndrom liknande det som förknippas med naloxon (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Symtom

Andningsdepression till följd av dämpning av centrala nervsystemet är det huvudsakliga symtom som kräver behandling vid överdos, eftersom det kan leda till andningsstillestånd och död. Tecken på överdosering kan också vara somnolens, amblyopi, mios, hypotension, illamående, kräkningar och/eller talstörningar.

Hantering

Allmänna stödande åtgärder vidtas inklusive noggrann övervakning av patientens respiratoriska och kardiella status. Symtomatisk behandling av andningsdepression och allmänna intensivvårdande åtgärder ska sättas in. Öppna luftvägar och andningshjälp eller ventilationskontroll måste säkerställas. Patienten ska flyttas till en miljö med fullständiga resurser för återupplivning.

Om patienten kräks måste åtgärder vidtas för att förhindra aspiration av kräkningen.

Användning av en opioidantagonist (dvs. naloxon) rekommenderas trots den måttliga effekten den kan ha för att häva andningssymtomen orsakade av buprenorfin jämfört med dess effekt på opioider med fullständig agonistisk effekt.

Om naloxon används bör den långa verknings tiden för buprenorfin beaktas när det ska beslutas om hur lång tid som behövs för behandling och medicinsk övervakning för att häva effekterna vid en överdos. Naloxon kan ha en snabbare clearance än buprenorfin, vilket möjliggör att tidigare kontrollerade överdossymtom för buprenorfin återkommer. Det kan därför vara nödvändigt med en kontinuerlig infusion. Om infusion ej är möjligt kan det krävas upprepade doser av naloxon. De initiala naloxondoserna kan sträcka sig upp till 2 mg och upprepas var 2-3:e minut tills en tillfredsställande reaktion uppnås, men bör inte överskrida en inledande dos på 10 mg. Pågående intravenösa infusionshastigheter bör titreras enligt patientens reaktion.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga läkemedel med verkan på nervsystemet, medel vid behandling av beroendetillstånd. ATC-kod: N07BC51

Verkningsmekanism

Buprenorfin är en partiell opioidagonist/antagonist som binder till μ och κ (kappa-) opioida receptorer i hjärnan. Dess verksamhet inom opioid underhållsbehandling tillskrivs den långsamma reversibla kopplingen till μ -opioida receptorer, som under en förlängd period kan minimera drogbehovet hos missbrukande patienter.

Takeffekten hos opioidagonister observerades i kliniskt farmakologiska studier hos opioidberoende personer.

Naloxon är en antagonist till μ -opioida receptorer. När det administreras peroralt eller sublinguellt i normala doser till patienter som går igenom opioidabstinens uppvisar naloxon små eller inga farmakologiska effekter på grund av dess nästan totala förstapassagemetabolism. När det administreras intravenöst till opioidberoende personer ger förekomsten av naloxon i Suboxone dock påtagliga opioida antagonistiska effekter samt opioidabstinens och förhindrar därmed intravenöst missbruk.

Klinisk effekt

Effekt- och säkerhetsdata för buprenorfin/naloxon kommer primärt från en ettårsstudie, som omfattade en 4-veckors randomiserad, dubbelblind jämförelse av buprenorfin/naloxon, buprenorfin och placebo följt av en 48-veckors säkerhetsstudie av buprenorfin/naloxon. I denna studie randomiserades 326 heroinberoende försökspersoner till antingen 16 mg buprenorfin/naloxon per dag, 16 mg buprenorfin per dag eller placebo. För de försökspersoner som randomiserades till någon av de aktiva behandlingarna inleddes doseringen med 8 mg buprenorfin dag 1, följt av 16 mg (två 8 mg) buprenorfin dag 2. Dag 3 växlades de som randomiserats till buprenorfin/naloxon över till kombinationstabletten. Försökspersonerna besökte dagligen kliniken (måndag till fredag) för utvärdering av dosering och effekt. "Ta hem" doser tillhandahölls för veckosluten. Den primära studiejämförelsen var att undersöka effekten av vardera buprenorfin och buprenorfin/naloxon jämfört med placebo. Andelen av de tre urinprov som togs varje vecka som var negativa avseende opioider som inte ingick i studien var statistiskt sett högre för både buprenorfin/naloxon jämfört med placebo ($p < 0,0001$) och buprenorfin jämfört med placebo ($p < 0,0001$).

I en dubbelblind, dubbel-dummy, parallellgruppsstudie, som jämförde en etanollösning av buprenorfin med en fullständig agonist som aktiv kontroll, randomiserades 162 försökspersoner till att erhålla den sublinguala etanollösningen av buprenorfin 8 mg/dag (en dos som på ett ungefär motsvarar 12 mg/dag av buprenorfin/naloxon) eller två relativt låga doser av aktiv kontroll, varav en var låg nog att agera som alternativ till placebo, under en 3 till 10 dagars induktionsfas, en 16 veckor lång underhållsfas och

en 7 veckor lång avgiftningsfas. Buprenorfin titrerades till en underhållsdos dag 3. Aktiva kontrolldoser titrerades mer gradvis. Baserat på kvarstående i behandling och andelen av de tre urinprov som togs varje vecka, som var negativa avseende opioider som inte ingick i studien, var buprenorfin mer effektiv än den lägre kontrolldosen i att behålla heroinmissbrukare i behandling och att reducera deras användning av opioider under behandlingen. Effekten av 8 mg buprenorfin per dag var jämförbar med den måttligt aktiva kontrollen, men ekvivalens kunde inte påvisas.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Buprenorfin

Absorption

Vid peroralt intag genomgår buprenorfin förstapassagemetabolism med N-dealkylering och glukuronkonjugering i tunntarm och lever. Peroral användning av detta läkemedel är därför olämpligt.

Maximala plasmakoncentrationer uppnås 90 minuter efter sublingual administrering. Plasmanivåer av buprenorfin ökar med den sublinguala dosen av buprenorfin/naloxon. Både C_{max} och AUC för buprenorfin ökade med ökad dos (i intervallet 4-16 mg), även om ökningen var proportionellt lägre än dosökningen.

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 ₀₋₄₈ timme · ng/ml	12,52 (35)	20,22 (43)	34,89 (33)

Distribution

Absorptionen av buprenorfin följs av en snabb distributionsfas (med en halveringstid för distribution på 2 till 5 timmar).

Biotransformation och eliminering

Buprenorfin metaboliseras genom 14-N-dealkylering och glukuronkonjugering av modersubstansen och den dealkylerade metaboliten. Kliniska data bekräftar att CYP3A4 är ansvarig för N-dealkylering av buprenorfin. N-dealkylbuprenorfin är en μ -opioidagonist med svag egenaktivitet.

Elimineringen av buprenorfin är bi- eller tri-exponentiell och har en genomsnittlig halveringstid från plasma på 32 timmar.

Buprenorfin elimineras i feces genom gallutsöndring av de glukuronkonjugerade metaboliterna (70 %), och resten elimineras via urinen.

Naloxon

Absorption och distribution

Efter intravenös administrering distribueras naloxon snabbt (halveringstid för distribution ca 4 minuter). Efter peroral administrering är naloxon knappt mätbar i plasma. Efter sublingual administrering av buprenorfin/naloxon är plasmakoncentrationen av naloxon låg och sjunker snabbt.

Biotransformation Läkemedlet metaboliseras i levern, primärt genom glukuronkonjugering och utsöndras via urinen. Naloxon har en genomsnittlig halveringstid i plasma på 1,2 timmar.

Särskilda populationer

Äldre

Inga farmakokinetiska data finns tillgängliga för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Renal eliminering spelar en relativt liten roll (ca 30 %) för buprenorfin/naloxons totala clearance. Det krävs inga dosjusteringar baserade på njurfunktion men försiktighet rekommenderas vid dosering till patienter med svår njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

Effekterna av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för buprenorfin och naloxon har utvärderats i en studie efter marknadsföring.

Tabell 3 summerar resultaten från en klinisk studie där exponeringen efter en singeldos Suboxone 2,0/0,5 mg (buprenorfin/naloxon) sublingual tablett bestämdes hos friska patienter och hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Tabell 3. Effekter av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiska parametrar för buprenorfin och naloxon efter administrering av SUBOXONE (relativ förändring jämfört med friska patienter)			
PK Parameter	Lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Klass A) (n=9)	Måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Klass B) (n=8)	Svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Klass C) (n=8)
Buprenorfin			
C _{max}	1,2-faldig ökning	1,1-faldig ökning	1,7-faldig ökning
AUC _{senast}	Lika som kontroll	1,6-faldig ökning	2,8-faldig ökning
Naloxon			
C _{max}	Lika som kontroll	2,7-faldig ökning	11,3-faldig ökning
AUC _{senast}	0,2-faldig minskning	3,2-faldig ökning	14,0-faldig ökning

Sammanlagt ökade plasmaexponeringen av buprenorfin ungefär 3-faldigt hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning, medan plasmaexponeringen av naloxon ökade 14-faldigt hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kombinationen av buprenorfin och naloxon har studerats i akuta och upprepade (upp till 90 dagar hos rått) toxicitetsstudier hos djur. Ingen synergistisk toxicitetsförstärkning har observerats. Biverkningar baserades på den kända farmakologiska aktiviteten hos opioid-agonist- och/eller antagonistsubstanser.

Kombinationen (4:1) av buprenorfinhydroklorid och naloxonhydroklorid var inte mutagen i ett bakteriellt mutationstest (Ames test) och var inte klastogen i ett cytogenetiskt *in vitro* test av humana lymfocyter eller i ett intravenöst mikrokärntest hos rått.

Reproduktionsstudier med peroral administrering av buprenorfin:naloxon (ratio 1:1) tyder på att embryotalitet förekom hos rått vid förekomst av toxicitet hos moderdjuret för alla doser. Den lägsta dosen som studerades representerade en exponeringsmultipel av 1 gång för buprenorfin och 5 gånger för naloxon vid den maximala terapeutiska dosen för människa beräknad på mg/m² basis. Ingen utvecklingstoxicitet observerades hos kanin vid doser som var toxiska för moderdjuret. Teratogenicitet har heller inte observerats hos vare sig rått eller kanin. Ingen peri-postnatal studie har genomförts med buprenorfin/naloxon. Maternell peroral administrering av höga doser buprenorfin under dräktighet och laktation resulterade dock i svår nedkomst (möjligen som ett resultat av den sederande effekten av buprenorfin), hög neonatal mortalitet och en måttlig fördröjning i utvecklingen av några neurologiska funktioner ("surface righting reflex" och reaktion vid oväntade yttre stimuli) hos neonatala råttor.

Administrering av buprenorfin tillsammans med föda till rått vid dosnivåer på 500 ppm eller mer gav en minskning av fertiliteten, som visades genom minskad befruktningstakt hos honor. En dos på

100 ppm administrerad tillsammans med föda (uppskattad exponering ungefär 2,4 gånger för buprenorfin vid en human dos på 24 mg buprenorfin/naloxon baserat på AUC, plasmanivåer av naloxon var inte detekterbara hos råttor) hade ingen negativ effekt på fertiliteten hos honor.

En karcinogenicitetsstudie med buprenorfin/naloxon utfördes på råttor med doserna 7, 30 och 120 mg/kg/dag, med uppskattade exponeringsmultipler på 3 till 75 gånger, baserat på en human daglig dos om 16 mg sublinguallt, beräknad på mg/m² basis). Statistiskt signifikanta ökning av incidensen för godartad testikulärt interstitiellt (Leydig's) celladenom observerades i alla doseringsgrupperna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Mannitol
Majsstärkelse
Povidon K 30
Vattenfri citronsyra
Natriumcitrat
Magnesiumstearat
Acesulfamkalium
Naturliga smakämnen (citron och lime)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

7 resoribletter i blisterförpackning av papper/aluminium/nylon/aluminium/PVC.

28 resoribletter i blisterförpackning av papper/aluminium/nylon/aluminium/PVC.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/359/005

EU/1/06/359/006

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 26 september 2006

Datum för den senaste förnyelsen: 26 september 2011

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu/>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som lämnas ut mot särskilt recept och som med begränsningar lämnas ut mot recept. (Se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten.
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

FÖRPACKNING MED 7 och 28 RESORIBLETTER 2 mg STYRKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublinguala resoribletter
buprenorfin/naloxon

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje sublingual resoriblett innehåller 2 mg buprenorfin (som hydroklorid) och 0,5 mg naloxon (som hydrokloriddihydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7 sublinguala resoribletter
28 sublinguala resoribletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Sublingual användning.
Får ej sväljas.
Håll resoribletten under tungan till dess att den lösts upp.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/359/001 2 mg sublinguala resoribletter 7
EU/1/06/359/002 2 mg sublinguala resoribletter 28

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublinguala resoribletter

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

FÖRPACKNING MED 7 och 28 RESORIBLETTER 2 mg STYRKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublinguala resoribletter
Buprenorfin/naloxon

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Indivior UK Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

FÖRPACKNING MED 7 och 28 RESORIBLETTER 8 mg STYRKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Suboxone 8 mg/2 mg sublinguala resoribletter
buprenorfin/naloxon

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje sublingual resoriblett innehåller 8 mg buprenorfin (som hydroklorid) och 2 mg naloxon (som hydrokloriddihydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7 sublinguala resoribletter
28 sublinguala resoribletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Sublingual användning.
Får ej sväljas.
Håll resoribletten under tungan till dess att den lösts upp.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/359/003 8 mg sublinguala resoribletter 7
EU/1/06/359/004 8 mg sublinguala resoribletter 28

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Suboxone 8 mg/2 mg sublinguala resoribletter

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

FÖRPACKNING MED 7 och 28 RESORIBLETTER 8 mg STYRKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Suboxone 8 mg/2 mg sublinguala resoribletter
buprenorfin/naloxon

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Indivior UK Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

FÖRPACKNING MED 7 och 28 RESORIBLETTER 16 mg STYRKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Suboxone 16 mg/4 mg sublinguala resoribletter
buprenorfin/naloxon

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje sublingual resoriblett innehåller 16 mg buprenorfin (som hydroklorid) och 4 mg naloxon (som hydrokloriddihydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7 sublinguala resoribletter
28 sublinguala resoribletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Sublingual användning.
Får ej sväljas.
Håll resoribletten under tungan till dess att den lösts upp.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/359/005 16 mg sublinguala resoribletter 7
EU/1/06/359/006 16 mg sublinguala resoribletter 28

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Suboxone 16 mg/4 mg sublinguala resoribletter

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

FÖRPACKNING MED 7 och 28 RESORIBLETTER 16 mg STYRKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Suboxone 16 mg/4 mg sublinguala resoribletter
buprenorfin/naloxon

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Indivior UK Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublinguala resoribletter buprenorfin/naloxon

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finner du information om:

- 1 Vad Suboxone är och vad det används för
- 2 Vad du behöver veta innan du tar Suboxone
- 3 Hur du tar Suboxone
- 4 Eventuella biverkningar
- 5 Hur Suboxone ska förvaras
- 6 Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Suboxone är och vad det används för

Suboxone används för att behandla drogmissbrukare, beroende av opiatdroger (narkotika) som heroin eller morfin, som har gett sitt medgivande till att behandlas för sitt missbruk. Behandling med Suboxone är avsedd för vuxna och ungdomar över 15 år som även får medicinskt, socialt och psykologiskt stöd.

2. Vad du behöver veta innan du tar Suboxone

Ta inte Suboxone

- om du är allergisk (överkänslig) mot buprenorfin, naloxon eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),
- om du har **allvarliga andningsproblem**,
- om du har **allvarliga leverproblem**,
- om du är påverkad av alkohol eller lider av skakningar, svettningar, ångest, förvirring eller hallucineringar orsakade av alkohol,
- om du tar naltrexon eller nalmefen för behandling av alkohol- eller opiatberoende.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Suboxone om du har:

- astma eller andra andningsbesvär
- en leversjukdom, t.ex. hepatit
- lågt blodtryck
- en nyligen inträffad huvudskada eller hjärnsjukdom
- besvär i urinvägarna (framförallt kopplat till förstorad prostata hos män)
- en njursjukdom
- sköldkörtelbesvär
- adrenokortikala besvär (t.ex. Addisons sjukdom)

Viktiga saker att tänka på:

- **Extra uppföljning**
Din läkare kan följa upp dig noggrannare om du är under 18 år eller över 65 år. Personer under 15 år får inte ta detta läkemedel.
- **Felanvändning och missbruk**
Detta läkemedel kan vara begärligt för personer som missbrukar receptbelagda mediciner, och bör förvaras på ett säkert ställe för att skydda det mot stöld. **Ge aldrig läkemedlet till någon annan**, det kan leda till död eller skada.
- **Andningsproblem**
Några personer har dött av andningsdepression (allvarliga svårigheter att andas) på grund av felanvändning av detta läkemedel eller att de tagit det tillsammans med medel som påverkar centrala nervsystemet som t.ex. alkohol, bensodiazepiner (lugnande medel) eller andra opioider.

Detta läkemedel kan orsaka svår, eventuellt dödlig andningsförlamning (försvårad andning) hos barn och hos personer som inte har ett beroende och som tar läkemedlet avsiktligt eller oavsiktligt.

- **Beroende**
Detta läkemedel kan vara beroendeframkallande.
- **Abstinenssymtom**
Detta läkemedel kan ge abstinensbesvär om du tar det tidigare än 6 timmar efter att du använt en kortverkande opioid (t.ex. morfin eller heroin) eller tidigare än 24 timmar efter att du använt en långverkande opioid som metadon.

Suboxone kan också förorsaka abstinenssymtom om du slutar att ta dem plötsligt.

- **Leverskada**
Leverskador har rapporterats i samband med användning av Suboxone, särskilt om läkemedlet används felaktigt. Dessa leverskador kan också bero på virusinfektioner (kronisk hepatit C), alkoholmissbruk, anorexi eller användning av andra läkemedel som kan skada levern (anges i avsnitt 4). **Läkare kan utföra regelbundna blodprover för att övervaka tillståndet för din lever. Berätta för läkaren om du har problem med levern innan du inleder en behandling med Suboxone.**
- **Blodtryck**
Detta läkemedel kan få ditt blodtryck att sjunka hastigt, vilket gör att du kan känna dig yr om du reser dig hastigt från sittande eller liggande läge.
- **Diagnos av orelaterade medicinska tillstånd**
Detta läkemedel kan dölja smärta som är tecken på vissa sjukdomar. Kom ihåg att meddela läkaren att du använder detta läkemedel.

Andra läkemedel och Suboxone

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Vissa läkemedel kan förstärka biverkningarna hos Suboxone och kan i vissa fall orsaka mycket allvarliga reaktioner. Ta inga andra läkemedel medan du tar Suboxone utan att först tala med läkare, särskilt:

- **Bensodiazepiner** (som används för att behandla ångest eller sömnstörningar), t.ex. diazepam, temazepam alprazolam. Läkaren kommer att förskriva korrekt dos åt dig. **En felaktig dos bensodiazepiner kan leda till döden på grund av andningsdepression (allvarliga svårigheter att andas).**

- **Andra läkemedel som kan göra att du känner dig sömnig** som används för att behandla sjukdomar som ångest, sömnlöshet, kramper/anfall eller smärta. Dessa typer av läkemedel reducerar din vakenhetsgrad, vilket kan göra att framförande av fordon och användning av maskiner blir riskfyllt. De kan också orsaka depression av CNS, vilket är mycket allvarligt. Nedan finns en lista med exempel på dessa typer av läkemedel:
 - andra opioid innehållande mediciner, t.ex. metadon, vissa smärtstillande och hostdämpande medel
 - antidepressiva medel (som används för att behandla depression), t.ex. isokarboxazid, fenelzin, selegilin, tranylcypromin och valproat, kan förstärka effekterna av detta läkemedel.
 - sedativa H₁-receptorantagonister (som används för att behandla allergiska reaktioner), t.ex. difenhydramin och klorfenamin.
 - barbiturater (som används för att framkalla sömn eller sedering), t.ex. fenobarbital och sekobarbital.
 - lugnande medel (som används för att framkalla sömn eller sedering), t.ex. kloralhydrat.
- klonidin (som används för att behandla högt blodtryck) kan förlänga effekterna av detta läkemedel.
- antiretrovirala medel (som används för att behandla HIV), t.ex. ritonavir, nelfinavir och indinavir, kan förlänga effekterna av detta läkemedel.
- vissa antimykotika (som används för att behandla svampinfektioner), t.ex. ketokonazol, itrakonazol, och viss antibiotika, kan förlänga effekterna av detta läkemedel.
- vissa läkemedel kan minska effekten av Suboxone. De är bland annat läkemedel för behandling av epilepsi (t.ex. karbamazepin och fenytoin), samt läkemedel för behandling av tuberkulos (rifampicin).
- naltrexon och nalmefen (läkemedel för behandling av beroende) kan motverka de terapeutiska effekterna av Suboxone. De ska inte tas tillsammans med behandling av Suboxone på grund av att du då kan uppleva ett plötsligt utbrott av långvariga och intensiva abstinensbesvär.

Suboxone med mat, dryck och alkohol

Alkohol kan öka dåsigheten och öka risken för andningsdepression om den förtärs tillsammans med Suboxone. **Ta inte Suboxone tillsammans med alkoholhaltiga drycker.** Svälj eller förtär inte mat eller dryck av något slag innan resoribletten har lösts upp fullständigt.

Graviditet och amning

Riskerna för gravida kvinnor att använda Suboxone är inte kända. Berätta för läkaren om du är gravid eller avser att bli gravid. Läkaren kommer att bestämma om behandlingen ska fortsätta med ett annat läkemedel.

Läkemedel som Suboxone kan om de tas under – särskilt framskriden – graviditet orsaka abstinenssymtom och dessutom andningsproblem hos det nyfödda barnet. Dessa problem kan uppstå flera dagar efter födseln.

Amma inte medan du tar detta läkemedel eftersom Suboxone passerar över i bröstmjölk.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Suboxone kan orsaka dåsighet. Det kan hända oftare under behandlingens första veckor när dosen ändras, men det kan också hända om du dricker alkohol eller tar andra lugnande läkemedel samtidigt som du tar Suboxone. Kör inte bil, använd inte verktyg eller maskiner, eller utför farliga aktiviteter innan du vet hur det här läkemedlet påverkar dig.

Suboxone innehåller laktos

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar Suboxone

Behandlingen ordineras och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av drogberoende.

Läkaren kommer att bestämma vilken dos som passar dig bäst. Under din behandling kan läkaren justera din dos beroende på hur du reagerar.

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Inledande behandling

Den rekommenderade startdosen för vuxna och ungdomar över 15 år är en till två Suboxone 2 mg/0,5 mg. Ytterligare en eller två resoribletter av Suboxone 2 mg/0,5 mg kan administreras den första dagen, beroende på ditt behov.

Tydliga tecken på abstinens ska vara uppenbara innan du tar den första dosen med Suboxone. Läkarens bedömning av hur redo du är för behandling avgör när du ska få den första dosen med Suboxone.

- **Inledande behandling med Suboxone under heroinberoende**

Om du är beroende av heroin eller en kortverkande opioid, bör den första dosen av Suboxone tas när tecken på abstinens uppstår, men inte tidigare än 6 timmar innan du senast använde opioider.

- **Inledande behandling med Suboxone under metadonberoende**

Om du har tagit metadon eller en långverkande opioid ska metadondosen helst minskas till under 30 mg/dag innan behandling med Suboxone inleds. Den första dosen av Suboxone bör tas när tecken på abstinens uppstår, men inte tidigare än 24 timmar efter att du senast använde metadon.

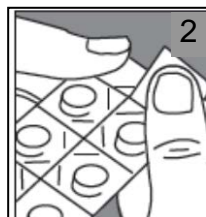
Hur du tar Suboxone

- Ta dosen en gång per dag genom att placera resoribletterna under tungan.
- Håll resoribletten under tungan till dess att den lösts upp fullständigt. Detta kan ta 5-10 minuter.
- Tugga eller svälj inte resoribletterna. Läkemedlet kommer då inte att fungera och det kan leda till abstinenssymtom.
- Förtär inte mat eller dryck innan resoribletterna har lösts upp fullständigt.

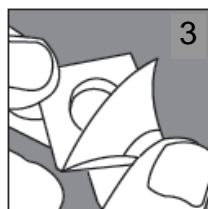
Så här tar du ut resoribletten ur förpackningen



1 - Tryck inte tablettens genom folien.



2 - Ta bort en ruta av blisterförpackningen genom att dra längs den perforerade linjen.



3 - Börja från kanten där förseglingen är uppvikt och dra bort folien på baksidan för att ta ut resoribletten.

Om blisterförpackningen är skadad, kasta resoribletten.

Dosjustering och underhållsbehandling:

Under de första dagarna efter behandlingen inlets kan läkaren öka dosen Suboxone enligt dina behov. Tala med läkaren eller med apotekspersonalen om du känner att effekten av Suboxone är för stark eller för svag. Den högsta dagliga dosen är 24 mg.

Efter en period med framgångsrik behandling kan du komma överens med läkaren om att gradvis minska dosen till en lägre underhållsdos.

Avslutning av behandlingen

Beroende på ditt tillstånd kan man fortsätta att minska dosen av Suboxone under noggrann medicinsk övervakning, tills den eventuellt kan avslutas helt.

Ändra inte på behandlingen på något sätt eller avbryt den utan samtycke från läkaren som ger dig behandlingen.

Om du har tagit för stor mängd av Suboxone

Om du eller någon annan tar en för stor mängd av detta läkemedel måste du omedelbart ta dig till en akutmottagning eller sjukhus för behandling eftersom **överdosering** av Suboxone kan orsaka allvarliga och livshotande andningsproblem.

Symtom på överdosering kan vara känslor av sömnhet och osamordning med långsamma reflexer, dimmig syn och/eller sluddrigt tal. Du kan ha svårigheter att tänka klart och din andning kan bli mycket långsammare än normalt.

Om du har glömt att ta Suboxone

Berätta för läkaren så snart som möjligt om du har glömt en dos.

Om du slutar att ta Suboxone

Ändra inte på behandlingen på något sätt eller avbryt den utan samtycke från läkaren som ger dig behandlingen. **Plötsligt avbrytande av behandlingen kan leda till abstinenssymtom.**

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan Suboxone orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Meddela genast din läkare eller sök akutvård om du upplever biverkningar, såsom:

- uppsvällt ansikte, läppar, tunga eller hals som kan göra det svårt att svälja eller andas, svåra nässelutslag/utslag. Det här kan vara tecken på en livshotande allergisk reaktion.
- känsla av sömnhet och klumpighet, dimmig syn, sluddrigt tal, svårigheter att tänka klart eller att andningen blir mycket långsammare än normalt.

Meddela också genast din läkare om du upplever biverkningar, såsom:

- svår trötthet, eller klåda med gulnande hud eller ögon. Det kan vara tecken på leverskada.
- ser eller hör saker som inte finns (hallucinationer).

Biverkningar som rapporterats för Suboxone
<i>Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):</i>
Sömlöshet (oförmåga att sova), förstoppning, illamående, kraftig svettning, huvudvärk, drogabstinenssyndrom
<i>Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):</i>
Viktnedgång, svullnad (händer och fötter), dåsighet, ångest, nervositet, stickningar, depression, minskad sexlust, muskelryckningar, onormala tankar, ökat tårflöde (rinnande ögon) eller annan rubbning av tårflödet, dimsyn, blodvallningar, förhöjt blodtryck, migrän, rinnande näsa, halsont och smärta vid sväljning, ökad hosta, orolig mage eller annat magbesvär, diarré, nedsatt leverfunktion, gasbildning, kräkningar, utslag, klåda, nässelutslag, värk, ledvärk, muskelvärk, kramp i benen, impotens, urinbesvär, buksmärta, ryggvärk, svaghet, infektion, frossa, bröstsmärta, feber, influensaliknande symtom, allmän olustkänsla, skada vid olycksfall orsakad av sänkt medvetandegrad eller koordination, matthet och yrsel.
<i>Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):</i>
Svullna körtlar (lymfknutor), upprördhet, darrningar, onormala drömmar, överdriven muskelaktivitet, personlighetsförändring (inte känna sig som sig själv), läkemedelsberoende, minnesförlust, ointresse, överdriven känsla av välbefinnande, krampanfall, talsvårigheter, små pupiller, problem att urinera, bindhinneinflammation i ögat, snabba eller långsamma hjärtslag, lågt blodtryck, hjärtklappning, hjärtinfarkt, tryck över bröstet, andfåddhet, astma, gäspningar, smärta och sår i munnen, missfärgning av tungan, akne, hudknutor, håravfall, torr eller fjällande hud, ledinflammation, urinvägsinfektion, blod i urinen, onormal sädesavgång, menstruella eller vaginala problem, njursten, protein i urinen, smärta när du kissar eller svårigheter att kissa, känslighet för värme eller kyla, värmeslag, aptitlöshet och känslor av fientlighet.
<i>Har rapporterats (förekommer hos okänt antal användare):</i>
Plötsligt abstinenssyndrom som förorsakats av att Suboxone tagits för tidigt efter användning av otillåtna opioider, drogabstinenssyndrom hos nyfödda. Långsam andning eller svårigheter att andas, leverproblem med eller utan gulsot, hallucinationer, svullnad av ansikte och strupe eller livshotande allergiska reaktioner, blodtrycksfall vid ändrat läge från sittande eller liggande till stående. Felanvändning av läkemedlet genom injicering kan orsaka abstinenssyndrom, infektioner, andra hudreaktioner och potentiellt allvarliga leverproblem (se ”Varningar och försiktighet”).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Suboxone ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn och andra medlemmar i hushållet

Används före utgångsdatum som anges på kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar. Suboxone kan dock vara åtråvärt för personer som missbrukar receptbelagda läkemedel. Förvara detta läkemedel på ett säkert ställe för att skydda det mot stöld.

Förvara blistret säkert.

Öppna aldrig blistret i förväg.

Ta inte läkemedlet inför barn.

Kontakta omedelbart akutmottagning vid fall av oavsiktligt intag eller misstanke om intag.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är buprenorfin och naloxon. Varje 2 mg/0.5 mg sublingual resoriblett innehåller 2 mg buprenorfin (som hydroklorid) och 0,5 mg naloxon (som hydrokloriddihydrat).
- Övriga innehållsämnen är laktosmonohydrat, mannitol, majsstärkelse, povidon K30, vattenfri citronsyra, natriumcitrat, magnesiumstearat, acesulfamkalium, naturliga smakämnen (citron och lime).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Suboxone 2 mg/0,5 sublingual resoriblett. Vita sexkantiga kupade resoribletter på 6,5 mm märkta med "N2" på den ena sidan. Förpackade i förpackningar om 7 och 28 resoribletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Indivior UK Limited

103-105 Bath Road Slough

Berkshire SL1 3UH

Storbritannien

Tel. + 800 270 81 901

Tillverkare

Reckitt Benckiser Healthcare (UK) Ltd,

Dansom Lane,

Hull,

East Yorkshire HU8 7DS,

Storbritannien.

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Bipacksedel: Information till användaren

Suboxone 8 mg/2 mg sublinguala resoribletter buprenorfin/naloxon

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finner du information om:

- 1 Vad Suboxone är och vad det används för
- 2 Vad du behöver veta innan du tar Suboxone
- 3 Hur du tar Suboxone
- 4 Eventuella biverkningar
- 5 Hur Suboxone ska förvaras
- 6 Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Suboxone är och vad det används för

Suboxone används för att behandla drogmissbrukare, beroende av opiatdroger (narkotika) som heroin eller morfin, som har gett sitt medgivande till att behandlas för sitt missbruk. Behandling med Suboxone är avsedd för vuxna och ungdomar över 15 år som även får medicinskt, socialt och psykologiskt stöd.

2. Vad du behöver veta innan du tar Suboxone

Ta inte Suboxone

- om du är allergisk (överkänslig) mot buprenorfin, naloxon eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),
- om du har **allvarliga andningsproblem**,
- om du har **allvarliga leverproblem**,
- om du är påverkad av alkohol eller lider av skakningar, svettningar, ångest, förvirring eller hallucineringar orsakade av alkohol,
- om du tar naltrexon eller nalmefen för behandling av alkohol- eller opiatberoende.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Suboxone om du har:

- astma eller andra andningsbesvär
- en leversjukdom, t.ex. hepatit
- lågt blodtryck
- en nyligen inträffad huvudskada eller hjärnsjukdom
- besvär i urinvägarna (framförallt kopplat till förstorad prostata hos män)
- en njursjukdom
- sköldkörtelbesvär
- adrenokortikala besvär (t.ex. Addisons sjukdom)

Viktiga saker att tänka på:

- **Extra uppföljning**
Din läkare kan följa upp dig noggrannare om du är under 18 år eller över 65 år. Personer under 15 år får inte ta detta läkemedel.
- **Felanvändning och missbruk**
Detta läkemedel kan vara begärligt för personer som missbrukar receptbelagda mediciner, och bör förvaras på ett säkert ställe för att skydda det mot stöld. **Ge aldrig läkemedlet till någon annan**, det kan leda till död eller skada.

- **Andningsproblem**
Några personer har dött av andningsdepression (allvarliga svårigheter att andas) på grund av felanvändning av detta läkemedel eller att de tagit det tillsammans med medel som påverkar centrala nervsystemet som t.ex. alkohol, bensodiazepiner (lugnande medel) eller andra opioider.

Detta läkemedel kan orsaka svår, eventuellt dödlig andningsförlamning (försvårad andning) hos barn och hos personer som inte har beroende och som tar läkemedlet avsiktligt eller oavsiktligt.

- **Beroende**
Detta läkemedel kan vara beroendeframkallande.
- **Abstinenssymtom**
Detta läkemedel kan ge abstinensbesvär om du tar det tidigare än 6 timmar efter att du använt en kortverkande opioid (t.ex. morfin eller heroin) eller tidigare än 24 timmar efter att du använt en långverkande opioid som metadon.

Suboxone kan också förorsaka abstinenssymtom om du slutar att ta dem plötsligt.

- **Leverskada**
Leverskador har rapporterats i samband med användning av Suboxone, särskilt om läkemedlet används felaktigt. Dessa leverskador kan också bero på virusinfektioner (kronisk hepatit C), alkoholmissbruk, anorexi eller användning av andra läkemedel som kan skada levern (anges i avsnitt 4). **Läkare kan utföra regelbundna blodprover för att övervaka tillståndet för din lever. Berätta för läkaren om du har problem med levern innan du inleder en behandling med Suboxone.**
- **Blodtryck**
Detta läkemedel kan få ditt blodtryck att sjunka hastigt, vilket gör att du kan känna dig yr om du reser dig hastigt från sittande eller liggande läge.
- **Diagnos av orelaterade medicinska tillstånd**
Detta läkemedel kan dölja smärta som är tecken på vissa sjukdomar. Kom ihåg att meddela läkaren att du använder detta läkemedel.

Andra läkemedel och Suboxone

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Vissa läkemedel kan förstärka biverkningarna hos Suboxone och kan i vissa fall orsaka mycket allvarliga reaktioner. Ta inga andra läkemedel medan du tar Suboxone utan att först tala med läkare, särskilt:

- **Bensodiazepiner** (som används för att behandla ångest eller sömnstörningar), t.ex. diazepam, temazepam, alprazolam. Läkaren kommer att förskriva korrekt dos åt dig. **En felaktig dos bensodiazepiner kan leda till döden på grund av andningsdepression (allvarliga svårigheter att andas).**

- **Andra läkemedel som kan göra att du känner dig sömning** som används för att behandla sjukdomar som ångest, sömnlöshet, kramper/anfall eller smärta. Dessa typer av läkemedel reducerar din vakenhetsgrad, vilket kan göra att framförande av fordon och användning av maskiner blir riskfyllt. De kan också orsaka depression av CNS, vilket är mycket allvarligt. Nedan finns en lista med exempel på dessa typer av läkemedel:
 - andra opioid innehållande mediciner, t.ex. metadon, vissa smärtstillande och hostdämpande medel
 - antidepressiva medel (som används för att behandla depression), t.ex. isokarboxazid, fenelzin, selegilin, tranylcypromin och valproat, kan förstärka effekterna av detta läkemedel.
 - sedativa H₁-receptorantagonister (som används för att behandla allergiska reaktioner), t.ex. difenhydramin och klorfenamin.
 - barbiturater (som används för att framkalla sömn eller sedering), t.ex. fenobarbital och sekobarbital.
 - lugnande medel (som används för att framkalla sömn eller sedering), t.ex. kloralhydrat.
- klonidin (som används för att behandla högt blodtryck) kan förlänga effekterna av detta läkemedel.
- antiretrovirala medel (som används för att behandla HIV), t.ex. ritonavir, nelfinavir och indinavir, kan förlänga effekterna av detta läkemedel.
- vissa antimykotika (som används för att behandla svampinfektioner), t.ex. ketokonazol, itrakonazol, och viss antibiotika, kan förlänga effekterna av detta läkemedel.
- vissa läkemedel kan minska effekten av Suboxone. De är bland annat läkemedel för behandling av epilepsi (t.ex. karbamazepin och fenytoin), samt läkemedel för behandling av tuberkulos (rifampicin).
- naltrexon och nalmefen (läkemedel för behandling av beroende) kan motverka de terapeutiska effekterna av Suboxone. De ska inte tas tillsammans med behandling av Suboxone på grund av att du då kan uppleva ett plötsligt utbrott av långvariga och intensiva abstinensbesvär.

Suboxone med mat, dryck och alkohol

Alkohol kan öka dåsigheten och öka risken för andningsdepression om den förtärs tillsammans med Suboxone. **Ta inte Suboxone tillsammans med alkoholhaltiga drycker.** Svälj eller förtär inte mat eller dryck av något slag innan resoribletten har lösts upp fullständigt.

Graviditet och amning

Riskerna för gravida kvinnor att använda Suboxone är inte kända. Berätta för läkaren om du är gravid eller avser att bli gravid. Läkaren kommer att bestämma om behandlingen ska fortsätta med ett annat läkemedel.

Läkemedel som Suboxone kan om de tas under – särskilt framskriden – graviditet orsaka abstinenssymtom och dessutom andningsproblem hos det nyfödda barnet. Dessa problem kan uppstå flera dagar efter födseln.

Amma inte medan du tar detta läkemedel eftersom Suboxone passerar över i bröstmjölk.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Suboxone kan orsaka dåsighet. Det kan hända oftare under behandlingens första veckor när dosen ändras, men det kan också hända om du dricker alkohol eller tar andra lugnande läkemedel samtidigt som du tar Suboxone. Kör inte bil, använd inte verktyg eller maskiner, eller utför farliga aktiviteter innan du vet hur det här läkemedlet påverkar dig.

Suboxone innehåller laktos.

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar Suboxone

Behandlingen ordineras och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av drogberoende.

Läkaren kommer att bestämma vilken dos som passar dig bäst. Under din behandling kan läkaren justera din dos beroende på hur du reagerar.

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Inledande behandling

Den rekommenderade startdosen för vuxna och ungdomar över 15 år är en till två Suboxone 2 mg/0,5 mg. Ytterligare en eller två resoribletter av Suboxone 2 mg/0,5 mg kan administreras den första dagen, beroende på ditt behov.

Tydliga tecken på abstinens ska vara uppenbara innan du tar den första dosen med Suboxone. Läkarens bedömning av hur redo du är för behandling avgör när du ska få den första dosen med Suboxone.

- **Inledande behandling med Suboxone under heroinberoende**

Om du är beroende av heroin eller en kortverkande opioid, bör den första dosen av Suboxone tas när tecken på abstinens uppstår, men inte tidigare än 6 timmar innan du senast använde opioider.

- **Inledande behandling med Suboxone under metadonberoende**

Om du har tagit metadon eller en långverkande opioid ska metadondosen helst minskas till under 30 mg/dag innan behandling med Suboxone inleds. Den första dosen av Suboxone bör tas när tecken på abstinens uppstår, men inte tidigare än 24 timmar efter att du senast använde metadon.

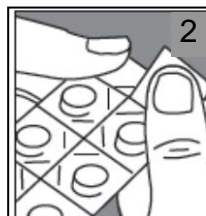
Hur du tar Suboxone

- Ta dosen en gång per dag genom att placera resoribletterna under tungan.
- Håll resoribletten under tungan till dess att den lösts upp fullständigt. Detta kan ta 5–10 minuter.
- Tugga eller svälj inte resoribletterna. Läkemedlet kommer då inte att fungera och det kan leda till abstinenssymtom.
- Förtär inte mat eller dryck innan resoribletterna har lösts upp fullständigt.

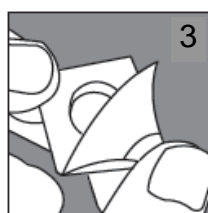
Så här tar du ut resoribletten ur förpackningen



1 - Tryck inte tablettens genom folien.



2 - Ta bort en ruta av blisterförpackningen genom att dra längs den perforerade linjen.



3 - Börja från kanten där förseglingen är uppviktt och dra bort folien på baksidan för att ta ut resoribletten.

Om blisterförpackningen är skadad, kasta resoribletten.

Dosjustering och underhållsbehandling:

Under de första dagarna efter behandlingen inlets kan läkaren öka dosen Suboxone enligt dina behov. Tala med läkaren eller med apotekspersonalen om du känner att effekten av Suboxone är för stark eller för svag. Den högsta dagliga dosen är 24 mg.

Efter en period med framgångsrik behandling kan du komma överens med läkaren om att gradvis minska dosen till en lägre underhållsdos.

Avslutning av behandlingen

Beroende på ditt tillstånd kan man fortsätta att minska dosen av Suboxone under noggrann medicinsk övervakning, tills den eventuellt kan avslutas helt.

Ändra inte på behandlingen på något sätt eller avbryt den utan samtycke från läkaren som ger dig behandlingen.

Om du har tagit för stor mängd av Suboxone

Om du eller någon annan tar en för stor mängd av detta läkemedel måste du omedelbart ta dig till en akutmottagning eller sjukhus för behandling eftersom **överdosering** av Suboxone kan orsaka allvarliga och livshotande andningsproblem.

Symtom på överdosering kan vara känslor av sömnhet och osamordning med långsamma reflexer, dimmig syn och/eller sluddrigt tal. Du kan ha svårigheter att tänka klart och din andning kan bli mycket långsammare än normalt.

Om du har glömt att ta Suboxone

Berätta för läkaren så snart som möjligt om du har glömt en dos.

Om du slutar att ta Suboxone

Ändra inte på behandlingen på något sätt eller avbryt den utan samtycke från läkaren som ger dig behandlingen. **Plötsligt avbrytande av behandlingen kan leda till abstinenssymtom.**

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan Suboxone orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Meddela genast din läkare eller sök akutvård om du upplever biverkningar, såsom:

- uppsvällt ansikte, läppar, tunga eller hals som kan göra det svårt att svälja eller andas, svåra nässelutslag/utslag. Det här kan vara tecken på en livshotande allergisk reaktion.
- känsla av sömnhet och klumpighet, dimmig syn, sluddrigt tal, svårigheter att tänka klart eller att andningen blir mycket långsammare än normalt.

Meddela också genast din läkare om du upplever biverkningar, såsom:

- svår trötthet, eller klåda med gulnande hud eller ögon. Det kan vara tecken på leverskada.
- ser eller hör saker som inte finns (hallucinationer).

Biverkningar som rapporterats för Suboxone
<i>Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):</i>
Sömnlöshet (oförmåga att sova), förstoppning, illamående, kraftig svettning, huvudvärk, drogabstinenssyndrom
<i>Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):</i>
Viktnedgång, svullnad (händer och fötter), dåsighet, ångest, nervositet, stickningar, depression, minskad sexlust, muskelryckningar, onormala tankar, ökat tårflöde (rinnande ögon) eller annan rubbning av tårflödet, dimsyn, blodvallningar, förhöjt blodtryck, migrän, rinnande näsa, halsont och smärta vid sväljning, ökad hosta, orolig mage eller annat magbesvär, diarré, nedsatt leverfunktion, gasbildning, kräkningar, utslag, klåda, nässelutslag, värk, ledvärk, muskelvärk, kramp i benen, impotens, urinbesvär, buksmärta, ryggvärk, svaghet, infektion, frossa, bröstsmärta, feber, influensaliknande symtom, allmän olustkänsla, skada vid olycksfall orsakad av sänkt medvetandegrad eller koordination, matthet och yrsel.
<i>Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):</i>
Svullna körtlar (lymfknutor), upprördhet, darrningar, onormala drömmar, överdriven muskelaktivitet, personlighetsförändring (inte känna sig som sig själv), läkemedelsberoende, minnesförlust, ointresse, överdriven känsla av välbefinnande, krampanfall, talsvårigheter, små pupiller, problem att urinera, bindhinneinflammation i ögat, snabba eller långsamma hjärtslag, lågt blodtryck, hjärtklappning, hjärtinfarkt, tryck över bröstet, andfåddhet, astma, gäspningar, smärta och sår i munnen, missfärgning av tungan, akne, hudknutor, håravfall, torr eller fjällande hud, ledinflammation, urinvägsinfektion, blod i urinen, onormal sädesavgång, menstruella eller vaginala problem, njursten, protein i urinen, smärta när du kissar eller svårigheter att kissa, känslighet för värme eller kyla, värmeslag, aptitlöshet och känslor av fientlighet.
<i>Har rapporterats (förekommer hos okänt antal användare):</i>
Plötsligt abstinenssyndrom som förorsakats av att Suboxone tagits för tidigt efter användning av otillåtna opioider, drogabstinenssyndrom hos nyfödda. Långsam andning eller svårigheter att andas, leverproblem med eller utan gulsot, hallucinationer, svullnad av ansikte och strupe eller livshotande allergiska reaktioner, blodtrycksfall vid ändrat läge från sittande eller liggande till stående. Felanvändning av läkemedlet genom injicering kan orsaka abstinenssyndrom, infektioner, andra hudreaktioner och potentiellt allvarliga leverproblem (se Varningar och försiktighet”).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Suboxone ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn och andra medlemmar i hushållet.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar. Suboxone kan dock vara åtråvärt för personer som missbrukar receptbelagda läkemedel. Förvara detta läkemedel på ett säkert ställe för att skydda det mot stöld.

Förvara blistret säkert.

Öppna aldrig blistret i förväg.

Ta inte läkemedlet inför barn.

Kontakta omedelbart akutmottagning vid fall av oavsiktligt intag eller misstanke om intag.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är buprenorfin och naloxon. Varje 8 mg/2 mg sublingual resoriblett innehåller 8 mg buprenorfin (som hydroklorid) och 2 mg naloxon (som hydrokloriddihydrat).
- Övriga innehållsämnen är laktosmonohydrat, mannitol, majsstärkelse, povidon K30, vattenfri citronsyra, natriumcitrat, magnesiumstearat, acesulfamkalium, naturliga smakämnen (citron och lime).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Suboxone 8 mg/2 mg sublingual resoriblett. Vita sexkantiga kupade resoribletter på 11 mm märkta med "N8" på den ena sidan. Förpackade i förpackningar om 7 och 28 resoribletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Indivior UK Limited

103-105 Bath Road Slough

Berkshire SL1 3UH

Storbritannien

Tel. + 800 270 81 901

Tillverkare

Reckitt Benckiser Healthcare (UK) Ltd,

Dansom Lane,

Hull,

East Yorkshire HU8 7DS,

Storbritannien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<http://www.ema.europa.eu>

Bipacksedel: Information till användaren

Suboxone 16 mg/4 mg sublinguala resoribletter buprenorfin/naloxon

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

- 1 Vad Suboxone är och vad det används för
- 2 Vad du behöver veta innan du tar Suboxone
- 3 Hur du tar Suboxone
- 4 Eventuella biverkningar
- 5 Hur Suboxone ska förvaras
- 6 Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Suboxone är och vad det används för

Suboxone används för att behandla drogmissbrukare, beroende av opiatdroger (narkotika) som heroin eller morfin, som har gett sitt medgivande till att behandlas för sitt missbruk. Behandling med Suboxone är avsedd för vuxna och ungdomar över 15 år som även får medicinskt, socialt och psykologiskt stöd.

2. Vad du behöver veta innan du tar Suboxone

Ta inte Suboxone

- om du är allergisk (överkänslig) mot buprenorfin, naloxon eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),
- om du har **allvarliga andningsproblem**,
- om du har **allvarliga leverproblem**,
- om du är påverkad av alkohol eller lider av skakningar, svettningar, ångest, förvirring eller hallucineringar orsakade av alkohol,
- om du tar naltrexon eller nalmefen för behandling av alkohol- eller opiatberoende.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Suboxone om du har:

- astma eller andra andningsbesvär
- en leversjukdom, t.ex. hepatit
- lågt blodtryck
- en nyligen inträffad huvudskada eller hjärnsjukdom
- besvär i urinvägarna (framförallt kopplat till förstora prostata hos män)
- en njursjukdom
- sköldkörtelbesvär
- adrenokortikala besvär (t.ex. Addisons sjukdom)

Viktiga saker att tänka på:

- **Extra uppföljning**
Din läkare kan följa upp dig noggrannare om du är under 18 år eller över 65 år. Personer under 15 år får inte ta detta läkemedel.
- **Felanvändning och missbruk**
Detta läkemedel kan vara begärligt för personer som missbrukar receptbelagda mediciner, och bör förvaras på ett säkert ställe för att skydda det mot stöld. **Ge aldrig läkemedlet till någon annan**, det kan leda till död eller skada.
- **Andningsproblem**
Några personer har dött av andningsdepression (allvarliga svårigheter att andas) på grund av felanvändning av detta läkemedel eller att de tagit det tillsammans med medel som påverkar centrala nervsystemet som t.ex. alkohol, bensodiazepiner (lugnande medel) eller andra opioider.

Detta läkemedel kan orsaka svår, eventuellt dödlig andningsförlamning (försvårad andning) hos barn och hos personer som har ett inte beroende och som tar läkemedlet avsiktligt eller oavsiktligt.

- **Beroende**
Detta läkemedel kan vara beroendeframkallande.
- **Abstinenssymtom**
Detta läkemedel kan ge abstinensbesvär om du tar det tidigare än 6 timmar efter att du använt en kortverkande opioid (t.ex. morfin eller heroin) eller tidigare än 24 timmar efter att du använt en långverkande opioid som metadon.

Suboxone kan också förorsaka abstinenssymtom om du slutar att ta dem plötsligt.

- **Leverskada**
Leverskador har rapporterats i samband med användning av Suboxone, särskilt om läkemedlet används felaktigt. Dessa leverskador kan också bero på virusinfektioner (kronisk hepatit C), alkoholmissbruk, anorexi eller användning av andra läkemedel som kan skada levern (anges i avsnitt 4). **Läkare kan utföra regelbundna blodprover för att övervaka tillståndet för din lever. Berätta för läkaren om du har problem med levern innan du inleder en behandling med Suboxone.**
- **Blodtryck**
Detta läkemedel kan få ditt blodtryck att sjunka hastigt, vilket gör att du kan känna dig yr om du reser dig hastigt från sittande eller liggande läge.
- **Diagnos av orelaterade medicinska tillstånd**
Detta läkemedel kan dölja smärta som är tecken på vissa sjukdomar. Kom ihåg att meddela läkaren att du använder detta läkemedel.

Andra läkemedel och Suboxone

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Vissa läkemedel kan förstärka biverkningarna hos Suboxone och kan i vissa fall orsaka mycket allvarliga reaktioner. Ta inga andra läkemedel medan du tar Suboxone utan att först tala med läkare, särskilt:

- **Bensodiazepiner** (som används för att behandla ångest eller sömnstörningar), t.ex. diazepam, temazepam alprazolam. Läkaren kommer att förskriva korrekt dos åt dig. **En felaktig dos bensodiazepiner kan leda till döden på grund av andningsdepression (allvarliga svårigheter att andas).**

- **Andra läkemedel som kan göra att du känner dig sömnig** som används för att behandla sjukdomar som ångest, sömnlöshet, kramper/anfall eller smärta. Dessa typer av läkemedel reducerar din vakenhetsgrad, vilket kan göra att framförande av fordon och användning av maskiner blir riskfyllt. De kan också orsaka depression av CNS, vilket är mycket allvarligt. Nedan finns en lista med exempel på dessa typer av läkemedel:
 - andra opioid innehållande mediciner, t.ex. metadon, vissa smärtstillande och hostdämpande medel
 - antidepressiva medel (som används för att behandla depression), t.ex. isokarboxazid, fenelzin, selegilin, tranylcypromin och valproat, kan förstärka effekterna av detta läkemedel.
 - sedativa H₁-receptorantagonister (som används för att behandla allergiska reaktioner), t.ex. difenhydramin och klorfenamin.
 - barbiturater (som används för att framkalla sömn eller sedering), t.ex. fenobarbital och sekobarbital.
 - lugnande medel (som används för att framkalla sömn eller sedering), t.ex. kloralhydrat.
- klonidin (som används för att behandla högt blodtryck) kan förlänga effekterna av detta läkemedel.
- antiretrovirala medel (som används för att behandla HIV), t.ex. ritonavir, nelfinavir och indinavir, kan förlänga effekterna av detta läkemedel.
- vissa antimykotika (som används för att behandla svampinfektioner), t.ex. ketokonazol, itrakonazol, och viss antibiotika, kan förlänga effekterna av detta läkemedel.
- vissa läkemedel kan minska effekten av Suboxone. De är bland annat läkemedel för behandling av epilepsi (t.ex. karbamazepin och fenytoin), samt läkemedel för behandling av tuberkulos (rifampicin).
- naltrexon och nalmefen (läkemedel för behandling av beroende) kan motverka de terapeutiska effekterna av Suboxone. De ska inte tas tillsammans med behandling av Suboxone på grund av att du då kan uppleva ett plötsligt utbrott av långvariga och intensiva abstinensbesvär.

Suboxone med mat, dryck och alkohol

Alkohol kan öka dåsigheten och öka risken för andningsdepression om den förtärs tillsammans med Suboxone. **Ta inte Suboxone tillsammans med alkoholhaltiga drycker.** Svälj eller förtär inte mat eller dryck av något slag innan resoribletten har lösts upp fullständigt.

Graviditet och amning

Riskerna för gravida kvinnor att använda Suboxone är inte kända. Berätta för läkaren om du är gravid eller avser att bli gravid. Läkaren kommer att bestämma om behandlingen ska fortsätta med ett annat läkemedel.

Läkemedel som Suboxone kan om de tas under – särskilt framskriden – graviditet orsaka abstinenssymtom och dessutom andningsproblem hos det nyfödda barnet. Dessa problem kan uppstå flera dagar efter födseln.

Amma inte medan du tar detta läkemedel eftersom Suboxone passerar över i bröstmjölk.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Suboxone kan orsaka dåsighet. Det kan hända oftare under behandlingens första veckor när dosen ändras, men det kan också hända om du dricker alkohol eller tar andra lugnande läkemedel samtidigt som du tar Suboxone. Kör inte bil, använd inte verktyg eller maskiner, eller utför farliga aktiviteter innan du vet hur det här läkemedlet påverkar dig.

Suboxone innehåller laktos.

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar Suboxone

Behandlingen ordineras och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av drogberoende.

Läkaren kommer att bestämma vilken dos som passar dig bäst. Under din behandling kan läkaren justera din dos beroende på hur du reagerar.

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Inledande behandling

Den rekommenderade startdosen för vuxna och ungdomar över 15 år är en till två Suboxone 2 mg/0,5 mg. Ytterligare en eller två resoribletter av Suboxone 2 mg/0,5 mg kan administreras den första dagen, beroende på ditt behov.

Tydliga tecken på abstinens ska vara uppenbara innan du tar den första dosen med Suboxone. Läkarens bedömning av hur redo du är för behandling avgör när du ska få den första dosen med Suboxone.

- Inledande behandling med Suboxone under heroinberoende

Om du är beroende av heroin eller en kortverkande opioid, bör den första dosen av Suboxone tas när tecken på abstinens uppstår, men inte tidigare än 6 timmar innan du senast använde opioider.

- Inledande behandling med Suboxone under metadonberoende

Om du har tagit metadon eller en långverkande opioid ska metadondosen helst minskas till under 30 mg/dag innan behandling med Suboxone inleds. Den första dosen av Suboxone bör tas när tecken på abstinens uppstår, men inte tidigare än 24 timmar efter att du senast använde metadon.

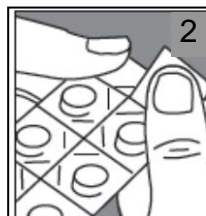
Hur du tar Suboxone

- Ta dosen en gång per dag genom att placera resoribletterna under tungan.
- Håll resoribletten under tungan till dess att den lösts upp fullständigt. Detta kan ta 5-10 minuter.
- Tugga eller svälj inte resoribletterna. Läkemedlet kommer då inte att fungera och det kan leda till abstinenssymtom.
- Förtär inte mat eller dryck innan resoribletterna har lösts upp fullständigt.

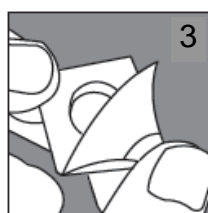
Så här tar du ut resoribletten ur förpackningen



1 - Tryck inte tablett genom folien.



2 - Ta bort en ruta av blisterförpackningen genom att dra längs den perforerade linjen.



3 - Börja från kanten där förseglingen är uppviktt och dra bort folien på baksidan för att ta ut resoribletten.

Om blisterförpackningen är skadad, kasta resoribletten.

Dosjustering och underhållsbehandling:

Under de första dagarna efter behandlingen inletts kan läkaren öka dosen Suboxone enligt dina behov. Tala med läkaren eller med apotekspersonalen om du känner att effekten av Suboxone är för stark eller för svag. Den högsta dagliga dosen är 24 mg.

Efter en period med framgångsrik behandling kan du komma överens med läkaren om att gradvis minska dosen till en lägre underhållsdos.

Avslutning av behandlingen

Beroende på ditt tillstånd kan man fortsätta att minska dosen av Suboxone under noggrann medicinsk övervakning, tills den eventuellt kan avslutas helt.

Ändra inte på behandlingen på något sätt eller avbryt den utan samtycke från läkaren som ger dig behandlingen.

Om du har tagit för stor mängd av Suboxone

Om du eller någon annan tar en för stor mängd av detta läkemedel måste du omedelbart ta dig till en akutmottagning eller sjukhus för behandling eftersom **överdosering** av Suboxone kan orsaka allvarliga och livshotande andningsproblem.

Symtom på överdosering kan vara känslor av sömnhet och osamordning med långsamma reflexer, dimmig syn och/eller sluddrigt tal. Du kan ha svårigheter att tänka klart och din andning kan bli mycket långsammare än normalt.

Om du har glömt att ta Suboxone

Berätta för läkaren så snart som möjligt om du har glömt en dos.

Om du slutar att ta Suboxone

Ändra inte på behandlingen på något sätt eller avbryt den utan samtycke från läkaren som ger dig behandlingen. **Plötsligt avbrytande av behandlingen kan leda till abstinenssymtom.**

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan Suboxone orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Meddela genast din läkare eller sök akutvård om du upplever biverkningar, såsom:

- uppsvällt ansikte, läppar, tunga eller hals som kan göra det svårt att svälja eller andas, svåra nässelutslag/utslag. Det här kan vara tecken på en livshotande allergisk reaktion.
- känsla av sömnhet och klumpighet, dimmig syn, sluddrigt tal, svårigheter att tänka klart eller att andningen blir mycket långsammare än normalt.

Meddela också genast din läkare om du upplever biverkningar, såsom:

- svår trötthet, eller klåda med gulnande hud eller ögon. Det kan vara tecken på leverskada.
- ser eller hör saker som inte finns (hallucinationer).

Biverkningar som rapporterats för Suboxone
<i>Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):</i>
Sömnlöshet (oförmåga att sova), förstoppning, illamående, kraftig svettning, huvudvärk, drogabstinenssyndrom
<i>Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):</i>
Viktnedgång, svullnad (händer och fötter), dåsighet, ångest, nervositet, stickningar, depression, minskad sexlust, muskelryckningar, onormala tankar, ökat tårflöde (rinnande ögon) eller annan rubbning av tårflödet, dimsyn, blodvallningar, förhöjt blodtryck, migrän, rinnande näsa, halsont och smärta vid sväljning, ökad hosta, orolig mage eller annat magbesvär, diarré, nedsatt leverfunktion, gasbildning, kräkningar, utslag, klåda, nässelutslag, värk, ledvärk, muskelvärk, kramp i benen, impotens, urinbesvär, buksmärta, ryggvärk, svaghet, infektion, frossa, bröstsmärta, feber, influensaliknande symtom, allmän olustkänsla, skada vid olycksfall orsakad av sänkt medvetandegrad eller koordination, matthet och yrsel.
<i>Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):</i>
Svullna körtlar (lymfknutor), upprördhet, darrningar, onormala drömmar, överdriven muskelaktivitet, personlighetsförändring (inte känna sig som sig själv), läkemedelsberoende, minnesförlust, ointresse, överdriven känsla av välbefinnande, krampanfall, talsvårigheter, små pupiller, problem att urinera, bindhinneinflammation i ögat, snabba eller långsamma hjärtslag, lågt blodtryck, hjärtklappning, hjärtinfarkt, tryck över bröstet, andfåddhet, astma, gäspningar, smärta och sår i munnen, missfärgning av tungan, akne, hudknutor, håravfall, torr eller fjällande hud, ledinflammation, urinvägsinfektion, blod i urinen, onormal sädesavgång, menstruella eller vaginala problem, njursten, protein i urinen, smärta när du kissar eller svårigheter att kissa, känslighet för värme eller kyla, värmeslag, aptitlöshet och känslor av fientlighet.
<i>Har rapporterats (förekommer hos okänt antal användare):</i>
Plötsligt abstinenssyndrom som förorsakats av att Suboxone tagits för tidigt efter användning av otillåtna opioider, drogabstinenssyndrom hos nyfödda. Långsam andning eller svårigheter att andas, leverproblem med eller utan gulsot, hallucinationer, svullnad av ansikte och strupe eller livshotande allergiska reaktioner, blodtrycksfall vid ändrat läge från sittande eller liggande till stående. Felanvändning av läkemedlet genom injicering kan orsaka abstinenssyndrom, infektioner, andra hudreaktioner och potentiellt allvarliga leverproblem (se "Varningar och försiktighet".)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Suboxone ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn och andra medlemmar i hushållet

Används före utgångsdatum som anges på kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar. Suboxone kan dock vara åtråvärt för personer som missbrukar receptbelagda läkemedel. Förvara detta läkemedel på ett säkert ställe för att skydda det mot stöld.

Förvara blistret säkert.

Öppna aldrig blistret i förväg.

Ta inte läkemedlet inför barn.

Kontakta omedelbart akutmottagning vid fall av oavsiktligt intag eller misstanke om intag.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är buprenorfin och naloxon. Varje 16 mg/4 mg sublingual resoriblett innehåller 16 mg buprenorfin (som hydroklorid) och 4 mg naloxon (som hydrokloriddihydrat).
- Övriga innehållsämnen är laktosmonohydrat, mannitol, majsstärkelse, povidon K30, vattenfri citronsyra, natriumcitrat, magnesiumstearat, acesulfamkalium, naturliga smakämnen (citron och lime).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Suboxone 16 mg/4 mg sublingual resoriblett. Vita runda kupade resoribletter på 10,5 mm märkta med "N16" på den ena sidan. Förpackade i förpackningar om 7 och 28 resoribletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.