

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublinguale resoribletter
Suboxone 8 mg/2 mg sublinguale resoribletter
Suboxone 16 mg/4 mg sublinguale resoribletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublinguale resoribletter

Hver sublinguale resoriblet indeholder 2 mg buprenorphin (som hydrochlorid) og 0,5 mg naloxon (som hydrochloriddihydrat).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver sublinguale resoriblet indeholder 42 mg lactose (som monohydrat)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

Suboxone 8 mg/2 mg sublinguale resoribletter

Hver sublinguale resoriblet indeholder 8 mg buprenorphin (som hydrochlorid) og 2 mg naloxon (som hydrochloriddihydrat).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver sublinguale resoriblet indeholder 168 mg lactose (som monohydrat)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

Suboxone 16 mg/4 mg sublinguale resoribletter

Hver sublinguale resoriblet indeholder 16 mg buprenorphin (som hydrochlorid) og 4 mg naloxon (som hydrochloriddihydrat).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver sublinguale resoriblet indeholder 156,64 mg lactose (som monohydrat)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Sublingual resoriblet

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublinguale resoribletter

Hvide, heksagonale, bikonvekse resoribletter på 6,5 mm præget med "N2" på den ene side.

Suboxone 8 mg/2 mg sublinguale resoribletter

Hvide, heksagonale, bikonvekse resoribletter på 11 mm præget med "N8" på den ene side.

Suboxone 16 mg/4 mg sublinguale resoribletter

Hvide, runde, bikonvekse resoribletter på 10,5 mm præget med "N16" på den ene side

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Substitutionsbehandling for opioidafhængighed som led i en medicinsk, social og psykologisk behandling. Formålet med naloxon-bestanddelen er at modvirke intravenøst misbrug. Suboxone er indiceret til voksne og unge over 15 år, som har indvilliget i at blive behandlet for deres afhængighed.

4.2 Dosering og administration

Behandling skal ske under overvågning af en læge, der har erfaring med behandling af opioidafhængighed/misbrug.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før induktion

Følgende forhold bør klarlægges inden behandlingsstart: type af opioidafhængighed (dvs. langtids- eller korttidsvirkende opioid), tidsrummet siden sidste brug af opioid og graden af opioidafhængighed. For at undgå udvikling af abstinenser bør buprenorfin/naloxon eller buprenorfin først induceres, når der optræder tydelige og objektive tegn på abstinenser (påvises f.eks. ved en score, der indikerer lette til moderate abstinenser på den validerede *Clinical Opioid Withdrawal Scale (COWS)*).

- Hos heroinafhængige patienter eller patienter, der er afhængige af korttidsvirkende opioider, skal den første dosis buprenorfin/naloxon tages, når der optræder tegn på abstinenser, dog mindst 6 timer efter, patientens sidst brugte opioider.
- Hos patienter i methadonbehandling skal methadondosis reduceres til maksimalt 30 mg/dag, inden buprenorfin/naloxon indledes. Methadons lange halveringstid skal tages i betragtning, når behandlingen med buprenorfin/naloxon indledes. Den første dosis buprenorfin/naloxon skal først administreres, når der optræder tegn på abstinenser, dog mindst 24 timer efter, patienten sidst anvendte methadon.. Buprenorfin kan udløse abstinenssymptomer hos methadonafhængige patienter.

Dosering

Indledende behandling (induktion)

Den anbefalede startdosis til voksne og unge over 15 år er 4 mg/1 mg og kan gentages op til en maksimal dosis på 12 mg/3 mg på dag 1 for at minimere unødvendige abstinenssymptomer og holde patienten i behandling.

I den indledende behandlingsperiode anbefales daglig overvågning af doseringen for at sikre korrekt sublingual placering af dosen og for at overvåge patientens respons på behandlingen som guide til effektiv dosistitrering i henhold til klinisk effekt.

Dosisstabilisering og vedligeholdelsesbehandling

Efter induktion af behandlingen på dag 1 skal patienten hurtigt stabiliseres på en tilstrækkelig vedligeholdelsesdosis ved at titrere, så der opnås en dosis, der holder patienten i behandling og undertrykker opioidabstinenser og vejledes af genvurdering af patientens kliniske og psykologiske status. En maksimal daglig dosis på 24 mg buprenorfin som enkeltdosis bør ikke overskrides.

Under vedligeholdelsesbehandlingen kan det være nødvendigt periodisk at genstabilisere patienten på en ny vedligeholdelsesdosis som respons på patientens ændrede behov.

Mindre end daglig dosering

Når der er opnået en tilfredsstillende stabilisering, kan doseringshyppigheden af Suboxone nedsættes til dosering hver anden dag med det dobbelte af den individuelt titrerede daglige dosis. For eksempel kan en patient, der er stabiliseret til at modtage en daglig dosis på 8 mg/2 mg få 16 mg/4 mg hver anden dag, uden nogen dosis på de mellemliggende dage. Hos nogle patienter kan doseringshyppigheden af Suboxone nedsættes til 3 gange om ugen (for eksempel mandag, onsdag og fredag), når der er opnået tilfredsstillende stabilisering. Mandag og onsdag skal dosis være det dobbelte af den individuelt titrerede daglige dosis, og fredag skal dosis være det tredobbelte af den individuelt titrerede daglige dosis, uden nogen dosis på de mellemliggende dage. Dog bør den dosis, der gives en enkelt dag, ikke overskride 24 mg. Patienter, der har behov for en titreret daglig dosis > 8 mg/dag, finder muligvis ikke dette doseringsprogram tilstrækkeligt.

Medicinsk afvænning

Når der er opnået en tilfredsstillende stabilisering, kan doseringen med patientens samtykke trinvis nedsættes til en lavere vedligeholdelsesdosis. I enkelte gunstige tilfælde kan behandlingen afbrydes. Tilgængeligheden af den sublinguale resoriblet i doser på 2 mg/0,5 mg og 8 mg/2 mg giver mulighed for en trinvis nedsættelse af dosis. Hos patienter med behov for en lavere buprenorfindosis kan der

gives 0,4 mg sublingual resoriblet. Patienterne bør overvåges i forbindelse med medicinsk afvænning på grund af muligheden for tilbagefald.

Skift mellem buprenorphin og buprenorphin/naloxon

Ved sublingual administration har buprenorphin/naloxon og buprenorphin sammenlignelige kliniske virkninger, og der kan skiftes mellem dem. Før der skiftes mellem buprenorphin/naloxon og buprenorphin skal den ordinerende læge og patienten imidlertid være enige om ændringen, og patienten skal overvåges i tilfælde af, at der opstår et behov for at genjustere dosis.

Skift mellem sublingualresoriblet og film (hvor det er relevant)

Patienter, der skifter mellem Suboxone sublinguale resoribletter og Suboxone film, skal startes på den samme dosis som for det tidligere administrerede lægemiddel. Dosisjusteringer kan imidlertid være nødvendige, når der skiftes mellem lægemidlerne. Da der potentielt er en større relativ biotilgængelighed for Suboxone film i forhold til Suboxone sublinguale resoribletter, skal patienter, der skifter fra sublinguale resoribletter til film overvåges for overdosering. Patienter, der skifter fra film til sublinguale resoribletter, skal overvåges for abstinenser eller andre indikationer på underdosering. Kliniske studier viser ikke konsekvent, at farmakokinetikken af Suboxone film svarer til de respektive doseringsstyrker af Suboxone sublinguale resoribletter samt til kombinationerne (se pkt. 5.2). Hvis der skiftes mellem Suboxone film og Suboxone sublinguale resoribletter, skal patienten overvåges i tilfælde af, at der opstår behov for at genjustere dosis. Det frarådes at kombinere forskellige formuleringer eller veksle mellem film og sublinguale resoribletter.

Særlige populationer

Ældre

Buprenorphin/naloxons sikkerhed og virkning hos ældre patienter over 65 år er ikke klarlagt. Der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Nedsat leverfunktion

Da buprenorphin/naloxons farmakokinetik kan være ændret hos patienter med nedsat leverfunktion, anbefales en lavere initialdosis og forsigtig dosistitrering hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Buprenorphin/naloxon er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering af buprenorphin/naloxon er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion. Forsigtighed tilrådes ved dosering til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Buprenorphin/naloxons sikkerhed og virkning hos børn under 15 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Lægerne skal advare patienterne om, at den sublinguale vej er den eneste effektive og sikre administrationsvej for dette lægemiddel (se pkt. 4.4). Resoribletten skal anbringes under tungen, indtil den er helt opløst. Patienten må ikke synke eller indtage mad eller drikkevarer, før resoribletten er helt opløst.

Dosen kan opnås fra flere Suboxone-resoribletter med forskellige styrker, som alle kan tages på samme tidspunkt eller opdelt i to portioner. Den anden portion skal tages lige efter, den første portion er opløst.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
Svær respirationsinsufficiens
Svært nedsat leverfunktion
Akut alkoholisme eller delirium tremens
Samtidig administration af opioidantagonister (naltrexon, nalmeffen) til behandling af alkohol- eller opioidafhængighed.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forkert brug, misbrug og diversion

Buprenorfin kan bruges forkert eller misbruges på samme måde som andre opioider, legalt eller illegalt. Nogle af farerne ved forkert brug og misbrug er overdosis, spredning af blodbårne virusinfektioner eller lokaliserede og systemiske infektioner, respirationsundertrykkelse og leverskader. Hvis andre end den tilsigtede patient misbruger buprenorfin, er der yderligere risiko for, at nye stofafhængige bruger buprenorfin som det primære stof til deres misbrug. Denne risiko kan forekomme, hvis den tilsigtede patient ulovligt distribuerer lægemidlet, eller hvis lægemidlet ikke er tilstrækkeligt sikret mod tyveri.

Sub-optimal behandling med buprenorfin/naloxon kan forårsage stofmisbrug hos patienten, hvilket kan føre til overdosering eller behandlingsophør. En patient, der er underdoseret med buprenorfin/naloxon, kan fortsætte med at reagere på ukontrollerede abstinenssymptomer med selvmedicinering med opioider, alkohol eller sedativa-hypnotika, som for eksempel benzodiazepiner.

For at minimere risikoen for forkert brug, misbrug og diversion skal lægen tage passende forholdsregler i forbindelse med ordinerings og udlevering af buprenorfin, for eksempel ved at undlade at ordinere flere pakninger tidligt i behandlingsforløbet og ved at foretage patientopfølgende besøg med klinisk overvågning i henhold til patientens behov.

Kombinationen af buprenorfin og naloxon i Suboxone har til hensigt at modvirke forkert brug og misbrug af buprenorfin. Intravenøst eller intranasalt misbrug af Suboxone forventes at være mindre sandsynligt end af buprenorfin alene, idet naloxon i Suboxone kan udløse abstinenssymptomer hos personer, der er afhængige af heroin, methadon eller andre opioidagonister.

Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser

Opioider kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser, herunder central søvnapnø (CSA) og søvnrelateret hypoksæmi. Opioidbrug øger risikoen for CSA på en dosisafhængig måde. Hos patienter, der udviser CSA, skal reduktion af den totale opioiddosis overvejes.

Respirationsundertrykkelse

Der er modtaget indberetning om en række dødsfald forårsaget af respirationsundertrykkelse, særligt når buprenorfin blev anvendt samtidigt med benzodiazepiner (se pkt. 4.5), eller når buprenorfin ikke blev brugt i henhold til ordinationsinformationen. Der er også blevet rapporteret dødsfald i forbindelse med samtidig administration af buprenorfin og andre midler med undertrykkende egenskaber, såsom alkohol eller andre opioider. Hvis buprenorfin administreres til nogle personer uden opioidafhængighed, som ikke er tolerante over for virkningerne af opioider, kan der opstå potentielt dødelig respirationsundertrykkelse.

Dette lægemiddel bør anvendes med forsigtighed hos patienter med astma eller respirationsinsufficiens (f.eks. kronisk obstruktiv lungesygdom, cor pulmonale, nedsat respiratorisk reserve, hypoksi, hyperkapni, eksisterende respirationsundertrykkelse eller kyfaskoliose (krumning af rygsøjlen, der potentielt kan medføre kortåndethed)).

Buprenorfin/naloxon kan forårsage svær, eventuelt dødelig, respirationsundertrykkelse hos børn og ikke-afhængige personer i tilfælde af utilsigtet eller forsætlig indtagelse. Patienterne skal advares om at opbevare blisteren sikkert, aldrig at åbne en blister på forhånd, at opbevare dem utilgængeligt for

børn og andre medlemmer af husstanden og ikke at tage lægemidlet foran børn. Skadestuen skal kontaktes øjeblikkeligt i tilfælde af utilsigtet indtagelse eller ved mistanke herom.

Undertrykkelse af centralnervesystemet

Buprenorphin/naloxon kan forårsage sløvhed, særligt ved samtidig indtagelse af alkohol eller midler, der undertrykker centralnervesystemet (såsom benzodiazepiner, beroligende midler, sedativa eller hypnotika, se pkt. 4.5 og 4.7).

Risiko fra samtidig anvendelse af sederende lægemidler, såsom benzodiazepiner eller relaterede lægemidler

Samtidig anvendelse af buprenorphin/naloxon og sederende lægemidler, såsom benzodiazepiner eller relaterede lægemidler, kan føre til sedation, respirationsundertrykkelse, koma og dødsfald. Som følge af disse risici, bør samtidig ordination af disse sederende lægemidler kun finde sted hos patienter, hvor der ikke findes alternative behandlingsmuligheder. Hvis det besluttet at ordinere buprenorphin/naloxon samtidigt med sederende lægemidler, skal der anvendes den laveste effektive dosis af de sederende lægemidler, og behandlingsvarigheden skal være så kort som muligt. Patienterne skal følges nøje for tegn og symptomer på respirationsundertrykkelse og sedation. I denne forbindelse anbefales det kraftigt at informere patienterne og deres omsorgspersoner om at være opmærksomme på disse symptomer (se pkt. 4.5).

Serotoninsyndrom

Samtidig administration af Suboxone og andre serotonerge midler, f.eks. MAO-hæmmere, selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI'er), serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI'er) eller tricykliske antidepressive stoffer kan medføre serotoninsyndrom, der er en potentielt livstruende tilstand (se pkt. 4.5).

Hvis samtidig behandling med andre serotonerge midler er klinisk indiceret, tilrådes det at overvåge patienten grundigt, især ved påbegyndelse af behandlingen og øgning af dosis.

Symptomer på serotoninsyndrom kan omfatte ændret mental status, autonom ustabilitet, neuromuskulære anomalier og/eller gastrointestinale symptomer.

Hvis der er mistanke om serotoninsyndrom, bør dosisreduktion eller behandlingsophør overvejes, afhængigt af symptomernes sværhedsgrad.

Afhængighed

Buprenorphin er en partiel agonist på μ (my)-opiatreceptoren, og kronisk administration fremkalder afhængighed af opioidtypen. Dyreforsøg og klinisk erfaring har påvist, at buprenorphin kan forårsage afhængighed, men i mindre grad end en ren agonist, f.eks. morfin.

Pludselig afbrydelse af behandlingen frarådes, da det kan forårsage abstinenssymptomer, der kan være forsinkede.

Hepatitis og leverlidelser

Der har været rapporter om tilfælde af akut leverskade hos opioidafhængige stofmisbrugere, både i kliniske studier og i bivirkningsrapporter efter markedsføring. Spektret af anomalier rækker fra forbigående asymptomatiske forhøjede levertransaminaser til rapporter om leversvigt, levernekrose, hepatorenalt syndrom, hepatisk encefalopati og dødsfald. I mange tilfælde kan eksisterende nedsat mitokondriefunktion (genetisk sygdom, leverenzym anomalier, infektion med hepatitis B- eller hepatitis C-virus, alkoholmisbrug, anoreksi, samtidig anvendelse af andet potentielt hepatotoksisk lægemiddel) og aktuelt intravenøst stofmisbrug spille en kausal eller medvirkende rolle. Disse underliggende faktorer skal tages i betragtning inden ordination af buprenorphin/naloxon og under behandlingen. Hvis der er mistanke om en leverlidelse, skal der foretages en yderligere biologisk og ætiologisk vurdering. Afhængigt af resultaterne kan lægemidlet seponeres forsigtigt for at forebygge abstinenssymptomer og for at modvirke, at patienten vender tilbage til illegalt stofmisbrug. Hvis behandlingen fortsættes, skal leverfunktionen overvåges nøje.

Fremkaldelse af opioid-abstinenssyndrom

Når behandling med buprenorphin/naloxon indledes, skal lægen være opmærksom på buprenorphins partielle agonistprofil, og at det kan fremkalde abstinenssymptomer hos opioidafhængige patienter,

særligt hvis det administreres mindre end 6 timer efter sidste brug af heroin eller et andet korttidsvirkende opioid, eller hvis det administreres mindre end 24 timer efter den sidste dosis methadon. Patienterne skal overvåges nøje i omstillingsperioden fra buprenorphin eller methadon til buprenorphin/naloxon, idet der har været rapporter om abstinenssymptomer. For at undgå at fremprovokere abstinenssymptomer bør induktion af buprenorphin/naloxon først indledes, når der ses objektive tegn på abstinens (se pkt. 4.2).

Abstinenssymptomer kan også være relateret til suboptimal dosering.

Nedsat leverfunktion

Virkningen af nedsat leverfunktion på farmakokinetikken af buprenorphin og naloxon er blevet evalueret i et studie efter markedsføring. Både buprenorphin og naloxon metaboliseres i stort omfang i leveren, og der blev fundet højere plasmaniveauer af både buprenorphin og naloxon hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion sammenlignet med raske personer. Patienterne bør overvåges for tegn og symptomer på opioidabstinens, -toksicitet eller -overdosering som følge af forhøjede niveauer af naloxon og/eller buprenorphin.

Det anbefales at udføre baseline-leverfunktionstests og opnå dokumentation for viral hepatitisstatus, inden behandlingen indledes. Patienter, som er positive for viral hepatitis, er i samtidig behandling med andre lægemidler (se pkt. 4.5) og/eller har eksisterende leverdysfunktion, har større risiko for leverskade. Regelmæssig overvågning af leverfunktionen anbefales (se pkt. 4.4).

Buprenorphin/naloxon bør anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 5.2). Buprenorphin/naloxon er kontraindiceret hos patienter med svær leverinsufficiens.

Nedsat nyrefunktion

Den renale elimination kan være forlænget, idet 30 % af den administrerede dosis elimineres renalt. Buprenorphins metabolitter akkumulerer hos patienter med nyresvigt. Forsigtighed tilrådes ved dosering til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.2 og 5.2).

CYP3A4-hæmmere

Lægemidler, der hæmmer enzymet CYP3A4, kan forårsage øgede koncentrationer af buprenorphin. Det kan være nødvendigt at nedsætte dosis af buprenorphin/naloxon. Dosis af buprenorphin/naloxon skal titreres omhyggeligt hos patienter i behandling med CYP3A4-hæmmere, da en mindre dosis kan være tilstrækkelig hos disse patienter (se pkt. 4.5).

Klassevirkninger

Opioider kan fremkalde ortostatisk hypotension hos ambulante patienter.

Opioider kan forhøje cerebrospinalvæsketrykket, hvilket kan fremkalde krampeanfald. Derfor bør opioider anvendes med forsigtighed til patienter med hovedlæsioner, intrakranielle læsioner, andre forhold, hvor cerebrospinaltrykket kan være øget, eller hos patienter med en anamnese med krampeanfald.

Opioider bør anvendes med forsigtighed til patienter med hypotension, prostatahypertrofi eller uretrastenose.

Opioidinduceret miosis, ændringer i bevidsthedsniveau eller ændringer i opfattelsen af smerte som et symptom på sygdom kan påvirke patientevalueringen eller sløre diagnosen eller det klinisk forløb af samtidig sygdom.

Opioider bør anvendes med forsigtighed til patienter med myksødem, hypothyreoidisme eller binyrebarkinsufficiens (f.eks. Addisons sygdom).

Opioider har vist sig at øge trykket i choledochus, og bør anvendes med forsigtighed til patienter med dysfunktion af galdevejene.

Opioider bør administreres med forsigtighed til ældre eller svækkede patienter.

Samtidig anvendelse af monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) kan forårsage en forstærkning af virkningerne af opioider baseret på erfaring med morfin (se pkt. 4.5).

Hjælpesoffer

Dette lægemiddel indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvet galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. resoriblet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Pædiatrisk population

Anvendelse til unge (i alderen 15-<18 år)

På grund af manglende data for unge (i alderen 15-<18 år) skal patienter i denne aldersgruppe overvåges særligt nøje under behandlingen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Buprenorfin/naloxon bør ikke indtages sammen med:

- Alkoholiske drikkevarer eller lægemidler, der indeholder alkohol, da alkohol øger buprenorphins sedative virkning (se pkt. 4.7).

Suboxone bør anvendes med forsigtighed ved samtidig administration af:

- Sedativa, såsom benzodiazepiner eller relaterede lægemidler
Samtidig anvendelse af opioider og sederende lægemidler, såsom benzodiazepiner eller relaterede lægemidler, øger risikoen for sedation, respirationsundertrykkelse, koma og død på grund af den additive undertrykkende virkning på centralnervesystemet. Dosis og varighed af samtidig anvendelse af sederende lægemidler skal begrænses (se pkt. 4.4). Patienterne skal advares om, at det er meget farligt egenhændigt at administrere benzodiazepiner, som ikke er ordineret af en læge, under behandlingen med dette præparat, og de skal endvidere informeres om, at samtidig anvendelse af benzodiazepiner skal ske i henhold til lægens anvisninger (se pkt. 4.4).
- Anvendelse af Suboxone samtidig med gabapentinoide (gabapentin og pregabalin) kan medføre respirationsundertrykkelse, hypotension, dyb sedation, koma eller dødsfald (se pkt. 4.4).
- Andre midler, der undertrykker centralnervesystemet, andre opioidderivater (f.eks. methadon, analgetika og antitussiva), visse antidepressiva, sederende H1-receptorantagonister, barbiturater, andre anxiolytika end benzodiazepiner, neuroleptika, clonidin og beslægtede stoffer. Disse kombinationer øger CNS-undertrykkelsen. Den nedsatte årvågenhed kan gøre det farligt at føre motorkøretøj og betjene maskiner.
- Endvidere kan det være vanskeligt at opnå tilstrækkelig analgesi, når en fuld opioidagonist administreres til patienter i behandling med buprenorfin/naloxon. Derfor er der potentiel risiko for at overdosere med en fuld agonist, især ved forsøg på at afhjælpe partielle agonistvirkninger af buprenorfin, eller når plasma-buprenorphinniveauet er faldende.
- Serotonerge lægemidler, f.eks. MAO-hæmmere, selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI'er), serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI'er) eller tricykliske antidepressive stoffer, da risikoen for serotonin syndrom, der er en potentielt livstruende tilstand, er øget (se pkt. 4.4).

- Naltrexon og nalmeffen er opioidantagonister, der kan blokere de farmakologiske virkninger af buprenorfin. Samtidig administration under buprenorfin/naloxon-behandling er kontraindiceret på grund af den potentielt farlige interaktion, der kan udløse pludseligt indsættende, langvarige og intense opioidabstinenser (se pkt. 4.3).
- CYP3A4-hæmmere: Et interaktionsstudie med buprenorfin og ketoconazol (en potent CYP3A4-hæmmer) resulterede i øget $C_{\max}$ og AUC (areal under kurven) af buprenorfin (hhv. ca. 50 % og 70 %) og i mindre grad af norbuprenorfin. Patienter, der behandles med Suboxone, skal overvåges nøje, og en dosisreduktion kan være nødvendig ved samtidig behandling med potente CYP3A4-hæmmere (f.eks. proteasehæmmere som ritonavir, nelfinavir eller indinavir eller azol-svampemidler som ketoconazol eller itraconazol, makrolidantibiotika).
- CYP3A4-inducerende stoffer: Samtidig brug af CYP3A4-inducerende stoffer med buprenorfin kan nedsætte plasmakoncentrationen af buprenorfin, hvilket potentielt kan resultere i sub-optimal behandling af opioidafhængighed med buprenorfin. Det anbefales, at patienter, der får buprenorfin/naloxon, overvåges nøje, hvis inducerende stoffer (f.eks. phenobarbital, carbamazepin, phenytoin, rifampicin) administreres samtidig. Dosis af buprenorfin eller det CYP3A4-inducerende stof skal muligvis justeres i overensstemmelse hermed.
- Samtidig behandling med monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere) kan forårsage en forstærkning af virkningerne af opioider baseret på erfaring med morfin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af buprenorfin/naloxon til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den mulige risiko for mennesker er ukendt.

Mod slutningen af graviditeten kan buprenorfin fremkalde respirationsundertrykkelse hos det nyfødte barn, selv efter en kort administrationsperiode. Længerevarende administration af buprenorfin i sidste trimester kan medføre abstinenssyndrom hos det nyfødte barn (f.eks. hypertoni, neonatal tremor, neonatal agitation, myoklonus eller kramper). Syndromet er sædvanligvis forsinket i flere timer til flere dage efter fødslen.

På grund af buprenorphins lange halveringstid bør det ved fødslen overvejes at monitorere det nyfødte barn i flere dage for at nedsætte risikoen for respirationsundertrykkelse eller abstinenssymptomer hos den nyfødte.

Desuden bør brugen af buprenorfin/naloxon under graviditeten vurderes af lægen. Buprenorfin/naloxon bør kun anvendes under graviditeten, hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Det er ukendt, om naloxon udskilles i human mælk. Buprenorfin og dets metabolitter udskilles i human mælk. Det er påvist, at buprenorfin hæmmer mælkeproduktionen hos rotter. Derfor skal amning ophøre under behandling med Suboxone.

Fertilitet

Dyreforsøg har påvist nedsat fertilitet hos hunner ved høje doser (systemisk eksponering > 2,4 gange den humane eksponering ved den maksimale anbefalede dosis på 24 mg buprenorfin baseret på AUC, se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Buprenorfin/naloxon påvirker i mindre til moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, når det administreres til opioidafhængige patienter. Dette lægemiddel kan fremkalde sløvhed, svimmelhed eller nedsat tankevirksomhed, særligt i forbindelse med behandlingsinduktion og

dosisjustering. Hvis det indtages sammen med alkohol eller midler, der undertrykker centralnervesystemet, vil virkningen sandsynligvis være mere udtalt (se pkt. 4.4 og 4.5).

Patienterne skal advares mod at føre motorkøretøj eller betjene farlige maskiner, hvis der er fare for, at buprenorphin/naloxon kan have negativ påvirkning på deres evne til at udføre sådanne aktiviteter.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede behandlingsrelaterede bivirkninger, der blev indberettet i de pivotale kliniske studier, var obstipation og symptomer, der almindeligvis forbindes med stofafvænning (dvs. søvnløshed, hovedpine, kvalme, hyperhidrose og smerter). Nogle rapporter om krampeanfald, opkastning, diarré og forhøjede levertal blev anset for at være alvorlige.

Tabel over bivirkninger

Tabel 1 viser en samlet oversigt over de bivirkninger, der er indberettet fra pivotale kliniske studier, hvor 342 ud af 472 patienter (72,5 %) rapporterede bivirkninger, og de bivirkninger, der er indberettet i forbindelse med overvågning efter markedsføring.

Hyppigheden af bivirkninger i oversigten herunder er defineret i henhold til følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1: Behandlingsrelaterede bivirkninger, der blev indberettet fra kliniske studier og overvågning efter markedsføring, af buprenorphin/naloxon

Systemorganklasser	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>		Influenza Infektion Faryngitis Rhinitis	Urinvejsinfektion Vaginal infektion	
<i>Blod- og lymfesystem</i>			Anæmi Leukocytose Leukopeni Lymfadenopati Trombocytopeni	
<i>Immunsystemet</i>			Overfølsomhed	Anafylaktisk shock
<i>Metabolisme og ernæring</i>			Nedsat appetit Hyperglykæmi Hyperlipidæmi Hypoglykæmi	
<i>Psykiske forstyrrelser</i>	Søvnløshed	Angst Depression Nedsat libido Nervøsitet Unormale tanker	Unormale drømme Agitation Apati Depersonalisation Stofafhængighed Eufori Fjendtlighed	Hallucinationer
<i>Nervesystemet</i>	Hovedpine	Migræne Svimmelhed Hypertoni Paræstesi Døsighed	Amnesi Hyperkinesi Kramper Taleforstyrrelser Tremor	Hepatisk encefalopati Synkope

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
<i>Øjne</i>		Amblyopi Ændret tåreflåd	Konjunktivitis Miosis	
<i>Øre og labyrint</i>				Vertigo
<i>Hjerte</i>			Angina pectoris Bradykardi Myokardieinfarkt Palpitationer Takykardi	
<i>Vaskulære sygdomme</i>		Hypertension Vasodilatation	Hypotension	Ortostatisk hypotension
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>		Hoste	Astma Dyspnø Gaben	Bronkospasme Respirationsundertrykkelse
<i>Mave-tarmkanalen</i>	Forstoppelse, Kvalme	Abdominalsmerte r Diarré Dyspepsi Flatulens Opkastning	Mundsår Misfarvning af tungen	Dental caries
<i>Lever og galdeveje</i>				Hepatitis Akut hepatitis Gulsot Levernekrose Hepatorenalt syndrom
<i>Hud og subkutane væv</i>	Hyperhidrose	Pruritus Udslæt Urticaria	Akne Alopeci Eksfoliativ dermatitis Tør hud Hudknuder	Angioødem
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>		Rygsmerte Artralgi Muskelspasmer Myalgi	Arthritis	
<i>Nyrer og urinveje</i>		Urinanomali	Albuminuri Dysuri Hæmaturi Nefrolitiasis Urinretention	
<i>Det reproduktive system og mammae</i>		Erektildysfunktion	Amenorré Ejakulationsforstyrrelse Menorragi Metrorragi	
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	Abstinenssyndrom	Asteni Brystsmerter Kuldegysninger Pyreksi Utilpashed Smerter Perifert ødem	Hypotermi	Neonatalt abstinenssyndrom

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Undersøgelser		Unormal leverfunktionstest Vægtreduktion	Forhøjet blodkreatinin	Forhøjede transaminaser
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		Traumer	Hedeslag	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I tilfælde af intravenøst stofmisbrug tilskrives visse bivirkninger misbrugshandlingen snarere end lægemidlet, og de indbefatter lokale reaktioner, til tider septiske (absces, cellulitis), og der er rapporteret potentielt alvorlig akut hepatitis og andre infektioner, såsom pneumoni og endocarditis (se pkt. 4.4).

Hos patienter med udpræget stofafhængighed kan indledende administration af buprenorfin fremkalde et abstinenssyndrom svarende til det, der er forbundet med naloxon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Respirations**undertrykkelse** som følge af **undertrykkelse** af centralnervesystemet er det primære symptom, som kræver intervention i tilfælde af overdosering, da det kan forårsage respirationsstop og død. Tegn på overdosering kan også inkludere dødsøghed, amblyopi, miosis, hypotension, kvalme, opkastning og/eller taleforstyrrelser.

Behandling

Generel understøttende behandling skal iværksættes, herunder nøje overvågning af patientens respiratoriske og kardielle tilstand. Der skal gives symptomatisk behandling af respirationsundertrykkelse og iværksættes standardprocedurer for intensiv behandling. Frie luftveje og assisteret eller kontrolleret vejtrækning skal sikres. Patienten skal overføres til et sted, hvor der er adgang til fuldt genoplivningsudstyr.

Hvis patienten kaster op, skal der tages forholdsregler for at forebygge aspiration.

Det anbefales at bruge en opioidantagonist (dvs. naloxon) på trods af den beskedne virkning, det kan have på at modvirke respirationssymptomerne af buprenorfin i forhold til stoffets virkning på rene opioidagonister.

Hvis naloxon anvendes til behandling af en overdosis, skal der tages højde for den lange virkningsvarighed af buprenorfin ved fastlæggelse af varigheden af behandling og overvågning, der er nødvendig til modvirkning af virkningerne af en overdosering. Naloxon kan elimineres hurtigere end buprenorfin, hvilket giver risiko for tilbagevenden af tidligere kontrollerede symptomer på buprenorphinoverdosering, så en kontinuerlig infusion kan være nødvendig. Hvis en infusion ikke er mulig, kan det gentagne dosering af naloxon være nødvendig. Igangværende intravenøse infusionshastigheder skal titreres til patientrespon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler mod lidelser i nervesystemet, midler mod afhængighedslidelser, ATC-kode: N07BC51.

Virkningsmekanisme

Buprenorphin er en partiel opioidagonist/antagonist, som binder sig til μ - og κ (kappa)-opioidreceptorer i hjernen. Stoffets virkning i forbindelse med opioid-vedligeholdelsesbehandling tilskrives dets langsomme reversible binding til μ -opioidreceptorerne, som over en længere periode kan minimere behovet for stoffer hos afhængige patienter.

Der er observeret et loft for de opioidagonistiske virkninger hos opioidafhængige personer i kliniske farmakologiske studier.

Naloxon er en μ -opioidreceptor-antagonist. Når stoffet administreres oralt eller sublingualt i sædvanlige doser til patienter, der lider af opioidabstinenser, har naloxon ringe eller ingen farmakologisk virkning på grund af stoffets næsten fuldstændige første passage-metabolisme. Administreres det derimod intravenøst til opioidafhængige personer, fremkalder indholdet af naloxon i Suboxone en udtalte opioid-antagonistvirkninger og opioidabstinenser, hvilket modvirker intravenøst misbrug.

Klinisk virkning og sikkerhed

Data for virkning og sikkerhed af buprenorphin/naloxon stammer primært fra et et-årigt klinisk studie, der omfattede en 4-ugers randomiseret dobbeltblindet sammenligning af buprenorphin/naloxon, buprenorphin og placebo, efterfulgt af et 48-ugers sikkerhedsstudie af buprenorphin/naloxon. I dette studie blev 326 heroinafhængige forsøgspersoner randomiseret til enten 16 mg buprenorphin/naloxon dagligt, 16 mg buprenorphin dagligt eller placebo. Hos forsøgspersoner, der var randomiseret til en af de aktive behandlinger, startede doseringen med 8 mg buprenorphin på Dag 1, efterfulgt af 16 mg (to 8 mg) buprenorphin på Dag 2. På Dag 3 blev de forsøgspersoner, der var randomiseret til at modtage buprenorphin/naloxon, skiftet over til kombinationsresoribletten. Forsøgspersonerne mødte dagligt op på studiecentret (mandag til fredag) til dosering og virkningsevaluering. Der blev udleveret doser til at tage med hjem til weekenden. Den primære sammenligning i studiet var at evaluere virkningen af henholdsvis buprenorphin og buprenorphin/naloxon i forhold til placebo. Andelen af urinprøver, der blev afgivet tre gange om ugen, som var negative for ikke-studierelaterede opioider, var statistisk højere for både buprenorphin/naloxon versus placebo ($p < 0,0001$) og buprenorphin versus placebo ($p < 0,0001$).

I et dobbeltblindet, dobbelt-dummy parallelgruppestudie til sammenligning af buprenorphin-ethanolopløsning med en ren agonist som aktiv kontrol blev 162 forsøgspersoner randomiseret til at få den sublinguale ethanolopløsning af buprenorphin ved 8 mg/dag (en dosis, som stort set svarer til en dosis buprenorphin/naloxon på 12 mg/dag) eller to relativt lave doser af den aktive kontrol, hvoraf den ene var lav nok til at tjene som alternativ til placebo, i en induktionsfase på 3 til 10 dage, en 16-ugers vedligeholdelsesfase og en 7-ugers afvænningsfase. Buprenorphin blev titreret til en vedligeholdelsesdosis på Dag 3 – doserne af den aktive kontrol blev titreret mere gradvist. Baseret på behandlingsretention og andelen af urinprøver, som blev afgivet tre gange om ugen, der var negative for ikke-forsøgsrelaterede opioider, var buprenorphin mere effektivt end den lave dosis af kontrollen med hensyn til at holde heroinmisbrugere i behandlingen og nedsætte deres misbrug af opioider, mens de var i behandling. Virkningen af buprenorphin 8 mg dagligt svarede til virkningen af den moderate dosis aktivt kontrolmiddel, men der blev ikke påvist ækvivalens.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Buprenorphin

Absorption

Når buprenorphin indtages oralt, gennemgår det første passage-metabolisme med N-dealkylering og glukuronidkonjugering i tyndtarmen og leveren. Dette lægemiddel er derfor ikke egnet til oral administration.

Maksimal plasmakoncentration opnås 90 minutter efter sublingual administration. Plasmaniveauet af buprenorphin steg med stigende sublingual dosis af buprenorphin/naloxon. Både $C_{\max}$ og AUC for buprenorphin steg i takt med dosisforhøjelsen (inden for intervallet 4 -16 mg), omend stigningen var mindre end proportional med dosis.

Tabel 2: Gennemsnitlige farmakokinetiske parametre for buprenorphin

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 time ng/ml	12,52 (35)	20,22 (43)	34,89 (33)

Tabel 3. Ændringer i farmakokinetiske parametre for Suboxone film administreret sublingualt eller bukkalt sammenlignet med Suboxone sublingualresoriblet

Dosering	Farmakokinetisk parameter	Stigning i buprenorphin			Farmakokinetisk parameter	Stigning i naloxon		
		Sublingual film sammenlignet med sublingualresoriblet	Bukkal film sammenlignet med sublingualresoriblet	Bukkal film sammenlignet med sublingual film		Sublingual film sammenlignet med sublingualresoriblet	Bukkal film sammenlignet med sublingualresoriblet	Bukkal film sammenlignet med sublingual film
1 × 2 mg/0,5 mg	$C_{\max}$	22 %	25 %	-	$C_{\max}$	-	-	-
	AUC _{0-last}	-	19 %	-	AUC _{0-last}	-	-	-
2 × 2 mg/0,5 mg	$C_{\max}$	-	21 %	21 %	$C_{\max}$	-	17 %	21 %
	AUC _{0-last}	-	23 %	16 %	AUC _{0-last}	-	22 %	24 %
1 × 8 mg/2 mg	$C_{\max}$	28 %	34 %	-	$C_{\max}$	41 %	54 %	-
	AUC _{0-last}	20 %	25 %	-	AUC _{0-last}	30 %	43 %	-
1 × 12 mg/3 mg	$C_{\max}$	37 %	47 %	-	$C_{\max}$	57 %	72 %	9 %
	AUC _{0-last}	21 %	29 %	-	AUC _{0-last}	45 %	57 %	-
1 × 8 mg/2 mg plus 2 × 2 mg/0,5 mg	$C_{\max}$	-	27 %	13 %	$C_{\max}$	17 %	38 %	19 %
	AUC _{0-last}	-	23 %	-	AUC _{0-last}	-	30 %	19 %

Note 1. '-' angiver ingen ændring, når 90 % konfidensintervallerne for de geometriske gennemsnitsratioer for værdierne for $C_{\max}$ og AUC_{0-last} er inden for 80 % til 125 % grænsen.

Note 2. Der foreligger ingen data for filmen med 4 mg/1 mg styrke. Sammensætningen er proportional med filmen med 2 mg/0,5 mg styrke, og den har den samme størrelse som 2 × filmen med 2 mg/0,5 mg styrke.

Fordeling

Absorptionen af buprenorphin efterfølges af en hurtig fordelingsfase (fordelingshalveringstid på 2 til 5 timer).

Buprenorphin er meget lipofilt, hvilket fører til en hurtig penetrering af blod-hjernebarrieren.

Buprenorphin er ca. 96 % proteinbundet, primært til alfa- og betaglobulin.

Biotransformation

Buprenorphin metaboliseres primært ved N-dealkylering af mikrosomalt CYP3A4 i leveren. Udgangsmolekylet og den primære dealkylerede metabolit, norbuprenorphin, gennemgår efterfølgende glukuronidering. Norbuprenorphin binder til opioidreceptorer in vitro. Det er imidlertid ukendt, om norbuprenorphin bidrager til den samlede virkning af buprenorphin/naloxon.

Elimination

Elimination af buprenorphin er bi- eller tri-eksponentiel, og det har en gennemsnitlig halveringstid fra plasma på 32 timer.

Buprenorphin udskilles i fæces (~70 %) ved biliær udskillelse af de glukuronidkonjugerede metabolitter, resten (~30 %) udskilles i urinen.

Linearitet/non-linearitet

$C_{\max}$ og AUC for buprenorphin steg på en lineær måde med stigende dosis (i intervallet fra 4 til 16 mg), selvom stigningen ikke var direkte dosisproportional.

Naloxon

Absorption og fordeling

Efter sublingual administration af buprenorphin/naloxon er naloxonplasmakoncentrationerne lave og falder hurtigt. Naloxons gennemsnitlige maksimale plasmakoncentrationer var for lave til at vurdere dosisproportionalitet.

Det er ikke påvist, at naloxon påvirker farmakokinetikken af buprenorphin, og både buprenorphin sublinguale resoribletter og buprenorphin/naloxon sublingualfilm tilvejebringer sammenlignelige plasmakoncentrationer af buprenorphin.

Fordeling

Naloxon er ca. 45 % proteinbundet, primært til albumin.

Biotransformation

Naloxon metaboliseres i leveren, primært ved glukuronidkonjugering, og udskilles i urinen. Naloxon gennemgår direkte glukuronidering til naloxon-3-glukuronid samt N-dealkylering og reduktion af 6-oxo-gruppen.

Elimination

Naloxon udskilles i urinen med en gennemsnitlig halveringstid for eliminering fra plasma fra 0,9 til 9 timer.

Specielle populationer

Ældre

Der foreligger ingen farmakokinetiske data for ældre patienter.

Nedsat nyrefunktion

Elimination via nyrerne spiller en relativt lille rolle (~ 30 %) i den samlede clearance af buprenorphin/naloxon. Det er ikke nødvendigt at foretage dosisjustering baseret på nyrefunktionen, men forsigtighed anbefales ved dosering til personer med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3).

Nedsat leverfunktion

Virkningen af nedsat leverfunktion på buprenorphins og naloxons farmakokinetik er blevet evalueret i et studie efter markedsføring.

Tabel 4 opsummerer resultaterne fra et klinisk studie, hvor eksponeringen for buprenorphin og naloxon blev bestemt efter administration af en buprenorphin/naloxon sublingualresoriblet med 2,0/0,5 mg hos raske personer og hos personer med forskellige grader af nedsat leverfunktion.

Tabel 4. Virkning af nedsat leverfunktion på de farmakokinetiske parametre for buprenorfin og naloxon efter administration af Suboxone (forskel i forhold til raske personer)

Farmakokinetisk parameter	Let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A) (n = 9)	Moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B) (n = 8)	Svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C) (n = 8)
Buprenorfin			
C _{max}	1,2 gange stigning	1,1 gange stigning	1,7 gange stigning
AUC _{last}	Svarende til kontrol	1,6 gange stigning	2,8 gange stigning
Naloxon			
C _{max}	Svarende til kontrol	2,7 gange stigning	11,3 gange stigning
AUC _{last}	0,2 gange fald	3,2 gange stigning	14,0 gange stigning

Overordnet set var plasmaeksponeringen for buprenorfin cirka 3 gange højere hos patienter med svært nedsat leverfunktion og plasmaeksponeringen for naloxon cirka 14 gange højere hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Kombinationen af buprenorfin og naloxon er blevet undersøgt i dyreforsøg for akut toksicitet og toksicitet efter gentagne doser (op til 90 dage i rotter). Der er ikke observeret synergistisk øgning af toksiciteten. Bivirkningerne kunne føres tilbage til den kendte farmakologiske aktivitet af opioid-agonistiske og/eller antagonistiske stoffer.

Kombinationen af buprenorfinhydrochlorid og naloxonhydrochlorid (4:1) var ikke mutagen i en bakteriel mutationsanalyse (Ames-test) og var ikke klastogen i en *in vitro* cytogenetisk analyse af humane lymfocytter eller i en intravenøs mikronukleustest på rotter.

Reproduktionsforsøg med oral administration af buprenorfin/naloxon (i forholdet 1:1) indikerede, at embryoletalitet forekom hos rotter ved tilstedeværelse af maternel toksicitet ved alle doser. Den laveste, undersøgte dosis repræsenterede en eksponering for buprenorfin på 1x og for naloxon på 5x den maksimale humane terapeutiske dosis udregnet på basis af mg/m². Der blev ikke observeret udviklingstoksicitet hos kaniner ved maternelt toksiske doser. Derudover er der hverken observeret teratogenicitet hos rotter eller hos kaniner. Der er ikke gennemført noget peri-postnalt forsøg med buprenorfin/naloxon, men maternel oral administration af høje doser buprenorfin under drægtighed og diegivning resulterede i svær fødsel (muligvis på grund af buprenorphins sedative virkning), høj neonatal dødelighed og en mindre forsinkelse i udviklingen af visse neurologiske funktioner (oprette-refleks (*surface righting reflex*) og overreaktion på forskrækkelse (*startle response*) hos nyfødte rotter.

Buprenorfin/naloxon i foderet til rotter i doser på 500 ppm eller højere forårsagede reduceret fertilitet i form af nedsat befrugtningfrekvens hos hunrotter. Fodertil sætning på 100 ppm (beregnet eksponering ca. 2,4x for buprenorfin ved en human dosis på 24 mg buprenorfin/naloxon baseret på AUC, plasmaniveauer for naloxon var under detektionsgrænsen hos rotter) havde ingen utilsigtet virkning på fertiliteten hos hunner.

Et karcinogenicitetsforsøg med buprenorfin/naloxon blev udført med rotter i doser på 7, 30 og 120 mg/kg/dag med en estimeret eksponering på 3 til 75 gange, baseret på en human daglig sublingual dosis på 16 mg beregnet på basis af mg/m². Der blev observeret en statistisk signifikant stigning i forekomsten af benigne testikulære interstitial (Leydigs) celle-adenomer i alle doseringsgrupper.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Lactosemonohydrat
Mannitol
Majsstivelse
Povidon K 30
Citronsyre, vandfri
Natriumcitrat
Magnesiumstearat
Acesulfamkalium
Naturlig citron- og limesmag

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

7 resoribletter i blisterpakninger papir/aluminium/nylon/aluminium/PVC.

28 resoribletter i blisterpakninger papir/aluminium/nylon/aluminium/PVC.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublinguale resoribletter
EU/1/06/359/001
EU/1/06/359/002

Suboxone 8 mg/2 mg sublinguale resoribletter
EU/1/06/359/003
EU/1/06/359/004

Suboxone 16 mg/4 mg sublinguale resoribletter
EU/1/06/359/005
EU/1/06/359/006

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

Dato for første tilladelse: 26. september 2006
Dato for seneste fornyelse: 16. september 2011

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs
hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingualfilm
Suboxone 4 mg/1 mg sublingualfilm
Suboxone 8 mg/2 mg sublingualfilm
Suboxone 12 mg/3 mg sublingualfilm

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingualfilm

Hver film indeholder 2 mg buprenorphin (buprenorphine) (som hydrochlorid) og 0,5 mg naloxon (naloxone) (som hydrochloriddihydrat).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver film indeholder 5,87 mg flydende maltitol og 0,01 mg sunset yellow (E 110).

Suboxone 4 mg/1 mg sublingualfilm

Hver film indeholder 4 mg buprenorphin (buprenorphine) (som hydrochlorid) og 1 mg naloxon (naloxone) (som hydrochloriddihydrat).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver film indeholder 11,74 mg flydende maltitol og 0,02 mg sunset yellow (E 110).

Suboxone 8 mg/2 mg sublingualfilm

Hver film indeholder 8 mg buprenorphin (buprenorphine) (som hydrochlorid) og 2 mg naloxon (naloxone) (som hydrochloriddihydrat).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver film indeholder 6,02 mg flydende maltitol og 0,02 mg sunset yellow (E 110).

Suboxone 12 mg/3 mg sublingualfilm

Hver film indeholder 12 mg buprenorphin (buprenorphine) (som hydrochlorid) og 3 mg naloxon (naloxone) (som hydrochloriddihydrat).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver film indeholder 9,03 mg flydende maltitol og 0,02 mg sunset yellow (E 110).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Sublingualfilm

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingualfilm

2 mg/0,5 mg orange firkantet film med nominelle dimensioner på 22,0 mm × 12,8 mm, præget med 'N2' i hvidt blæk.

Suboxone 4 mg/1 mg sublingualfilm

4 mg/1 mg orange firkantet film med nominelle dimensioner på 22,0 mm × 25,6 mm, præget med 'N4' i hvidt blæk.

Suboxone 8 mg/2 mg sublingualfilm

8 mg/2 mg orange firkantet film med nominelle dimensioner på 22,0 mm × 12,8 mm, præget med 'N8' i hvidt blæk.

Suboxone 12 mg/3 mg sublingualfilm

12 mg/3 mg orange firkantet film med nominelle dimensioner på 22,0 mm × 19,2 mm, præget med 'N12' i hvidt blæk.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Substitutionsbehandling for opioidafhængighed som led i en medicinsk, social og psykologisk behandling. Formålet med naloxon-bestanddelen er at modvirke intravenøst misbrug. Suboxone er indiceret til voksne og unge over 15 år, som har indvilliget i at blive behandlet for deres afhængighed.

4.2 Dosering og administration

Behandling skal ske under overvågning af en læge, der har erfaring med behandling af opioidafhængighed/misbrug.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før induktion

Følgende forhold bør klarlægges inden behandlingsstart: type af opioidafhængighed (dvs. langtids- eller korttidsvirkende opioid), tidsrummet siden sidste brug af opioid og graden af opioidafhængighed. For at undgå udvikling af abstinenser bør buprenorphin/naloxon eller buprenorphin først induceres, når der optræder tydelige og objektive tegn på abstinenser (påvises ved en score, der indikerer lette til moderate abstinenser på den validerede *Clinical Opioid Withdrawal Scale* (COWS)).

- Hos heroinafhængige patienter eller patienter, der er afhængige af korttidsvirkende opioider, skal den første dosis buprenorphin/naloxon tages, når der optræder tegn på abstinenser, dog mindst 6 timer efter, patientens sidst brugte opioider.
- Hos patienter i methadonbehandling skal methadondosis reduceres til maksimalt 30 mg/dag, inden buprenorphin/naloxon indledes. Methadons lange halveringstid skal tages i betragtning, når behandlingen med buprenorphin/naloxon indledes. Den første dosis buprenorphin/naloxon skal først administreres, når der optræder tegn på abstinenser, dog mindst 24 timer efter, patienten sidst anvendte methadon.. Buprenorphin kan udløse abstinenssymptomer hos methadonafhængige patienter.

Dosering

Indledende behandling (induktion)

Den anbefalede startdosis til voksne og unge over 15 år er 4 mg/1 mg og kan gentages op til en maksimal dosis på 12 mg/3 mg på dag 1 for at minimere unødvendige abstinenssymptomer og holde patienten i behandling.

Da naloxoneksponering er noget højere efter bukkal administration end efter sublingual administration, anbefales det, at den sublinguale administrationsmetode anvendes under induktion for at minimere naloxoneksponering og reducere risikoen for at udløse abstinenser.

I den indledende behandlingsperiode anbefales daglig overvågning af doseringen for at sikre korrekt sublingual placering af dosen og for at overvåge patientens respons på behandlingen som guide til effektiv dosistitrering i henhold til klinisk effekt.

Dosisstabilisering og vedligeholdelsesbehandling

Efter induktion af behandlingen på dag 1 skal patienten hurtigt stabiliseres på en tilstrækkelig vedligeholdelsesdosis ved at titrere, så der opnås en dosis, der holder patienten i behandling og undertrykker opioidabstinenser og vejledes af genvurdering af patientens kliniske og psykologiske status. En maksimal daglig dosis på 24 mg buprenorphin som enkeltdosis bør ikke overskrides.

Under vedligeholdelsesbehandlingen kan det være nødvendigt periodisk at genstabilisere patienten på en ny vedligeholdelsesdosis som respons på patientens ændrede behov.

Mindre end daglig dosering

Når der er opnået en tilfredsstillende stabilisering, kan doseringshyppigheden af Suboxone nedsættes til dosering hver anden dag med det dobbelte af den individuelt titrerede daglige dosis. For eksempel

kan en patient, der er stabiliseret til at modtage en daglig dosis på 8 mg/2 mg få 16 mg/4 mg hver anden dag, uden nogen dosis på de mellemliggende dage. Hos nogle patienter kan doseringshyppigheden af Suboxone nedsættes til 3 gange om ugen (for eksempel mandag, onsdag og fredag), når der er opnået tilfredsstillende stabilisering. Mandag og onsdag skal dosis være det dobbelte af den individuelt titrerede daglige dosis, og fredag skal dosis være det tredobbelte af den individuelt titrerede daglige dosis, uden nogen dosis på de mellemliggende dage. Dog bør den dosis, der gives en enkelt dag, ikke overskride 24 mg. Patienter, der har behov for en titreret daglig dosis > 8 mg/dag, finder muligvis ikke dette doseringsprogram tilstrækkeligt.

Medicinsk afvænnning

Når der er opnået en tilfredsstillende stabilisering, kan doseringen med patientens samtykke trinvis nedsættes til en lavere vedligeholdelsesdosis. I enkelte gunstige tilfælde kan behandlingen afbrydes. Tilgængeligheden af sublingualfilm i doser på 2 mg/0,5 mg, 4 mg/1 mg og 8 mg/2 mg giver mulighed for en trinvis nedsættelse af dosis. Hos patienter med behov for en lavere buprenorphindosis, kan der gives 0,4 mg sublinguale resoribletter. Patienterne bør overvåges i forbindelse med medicinsk afvænnning på grund af muligheden for tilbagefald.

Skift mellem sublinguale og bukkale administrationsveje

Den systemiske eksponering af buprenorphin fra bukkal og sublingual administration af Suboxone film er omtrent den samme (se pkt. 5.2). Derfor kan patienterne skifte mellem bukkal og sublingual administration, når induktionen er gennemført, uden signifikant risiko for under- eller overdosering.

Skift mellem buprenorphin og buprenorphin/naloxon

Ved sublingual administration har buprenorphin/naloxon og buprenorphin sammenlignelige kliniske virkninger, og der kan skiftes mellem dem. Før der skiftes mellem buprenorphin/naloxon og buprenorphin skal den ordinerende læge og patienten imidlertid være enige om ændringen, og patienten skal overvåges i tilfælde af, at der opstår et behov for at genjustere dosis.

Skift mellem sublingual resoriblet og film (hvor det er relevant)

Patienter, der skifter mellem Suboxone sublinguale resoribletter og Suboxone film, skal startes på den samme dosis som for det tidligere administrerede lægemiddel. Dosisjusteringer kan imidlertid være nødvendige, når der skiftes mellem lægemidlerne. Da der potentielt er en større relativ biotilgængelighed for Suboxone film i forhold til Suboxone sublinguale resoribletter, skal patienter, der skifter fra sublinguale resoribletter til film overvåges for overdosering. Patienter, der skifter fra film til sublinguale resoribletter, skal overvåges for abstinenser eller andre indikationer på underdosering. Kliniske studier viser ikke konsekvent, at farmakokinetikken af Suboxone film svarer til de respektive doseringsstyrker af Suboxone sublinguale resoribletter samt til kombinationerne (se pkt. 5.2). Hvis der skiftes mellem Suboxone film og Suboxone sublinguale resoribletter, skal patienten overvåges i tilfælde af, at der opstår behov for at genjustere dosis. Det frarådes at kombinere forskellige formuleringer eller veksle mellem film og sublinguale resoribletter.

Særlige populationer

Ældre

Buprenorphin/naloxons sikkerhed og virkning hos ældre patienter over 65 år er ikke klarlagt. Der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Nedsat leverfunktion

Da buprenorphin/naloxons farmakokinetik kan være ændret hos patienter med nedsat leverfunktion, anbefales en lavere initialdosis og forsigtig dosistitrering hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Buprenorphin/naloxon er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering af buprenorphin/naloxon er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion. Forsigtighed tilrådes ved dosering til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Buprenorphin/naloxons sikkerhed og virkning hos børn under 15 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Kun til sublingual anvendelse og/eller bukkal anvendelse.

Til induktion skal buprenorphin/naloxon administreres sublingualt. Til vedligeholdelsesbehandling kan Suboxone film administreres bukkalt og/eller sublingualt.

Filmen må ikke sluges. Filmen skal anbringes under tungen eller i en kind, indtil den er helt opløst. Det tilrådes, at patienten fugter munden før dosering. Patienten må ikke synke eller indtage mad eller drikkevarer, før filmen er helt opløst. Filmen må ikke flyttes efter placeringen, og patienten skal have vist en korrekt administrationsteknik.

Ved bukkal anvendelse skal en film placeres i enten den højre eller venstre kind. Hvis det er nødvendigt med en ekstra film for at opnå den ordinerede dosis, skal en ekstra film placeres i den anden kind. Filmen skal holdes på indersiden af kinden, indtil den er fuldstændigt opløst. Hvis det er nødvendigt med en tredje film for at opnå den ordinerede dosis, skal den placeres i den højre eller venstre kind, efter de første to film er opløst.

Ved sublingual anvendelse skal en film placeres under tungen. Hvis det er nødvendigt med en ekstra film for at opnå den ordinerede dosis, skal en ekstra film placeres under tungen på modsatte side. Filmen skal holdes under tungen, indtil den er helt opløst. Hvis det er nødvendigt med en tredje film for at opnå den ordinerede dosis, skal den placeres under tungen, efter de første to film er opløst.

En daglig dosis kan opnås fra flere Suboxone film med forskellige styrker. De kan alle tages på samme tidspunkt eller opdelt i to portioner. Den anden portion skal placeres sublingual og/eller bukkalt lige efter, den første portion er opløst.

Der må ikke administreres mere end to film på samme tidspunkt. Der skal sørges for, at filmene ikke overlapper.

Filmen er ikke beregnet til at blive delt eller opdelt i mindre doser.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Svær respirationsinsufficiens
- Svært nedsat leverfunktion
- Akut alkoholisme eller delirium tremens
- Samtidig administration af opioidantagonister (naltrexon, nalmeften) til behandling af alkohol- eller opioidafhængighed.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forkert brug, misbrug og diversion

Buprenorphin kan bruges forkert eller misbruges på samme måde som andre opioider, legalt eller illegalt. Nogle af farene ved forkert brug og misbrug er overdosis, spredning af blodbårne virusinfektioner eller lokaliserede og systemiske infektioner, respirationsundertrykkelse og leverskader. Hvis andre end den tilsigtede patient misbruger buprenorphin, er der yderligere risiko for, at nye stofafhængige bruger buprenorphin som det primære stof til deres misbrug. Denne risiko kan

forekomme, hvis den tilsigtede patient ulovligt distribuerer lægemidlet, eller hvis lægemidlet ikke er tilstrækkeligt sikret mod tyveri.

Sub-optimal behandling med buprenorphin/naloxon kan forårsage stofmisbrug hos patienten, hvilket kan føre til overdosering eller behandlingsophør. En patient, der er underdoseret med buprenorphin/naloxon, kan fortsætte med at reagere på ukontrollerede abstinenssymptomer med selvmedicinering med opioider, alkohol eller sedativa-hypnotika, som for eksempel benzodiazepiner.

For at minimere risikoen for forkert brug, misbrug og diversion skal lægen tage passende forholdsregler i forbindelse med ordinerings og udlevering af buprenorphin, for eksempel ved at undlade at ordinere flere pakninger tidligt i behandlingsforløbet og ved at foretage patientopfølgende besøg med klinisk overvågning i henhold til patientens behov.

Kombinationen af buprenorphin og naloxon i Suboxone har til hensigt at modvirke forkert brug og misbrug af buprenorphin. Intravenøst eller intranasalt misbrug af Suboxone forventes at være mindre sandsynligt end af buprenorphin alene, idet naloxon i Suboxone kan udløse abstinenssymptomer hos personer, der er afhængige af heroin, methadon eller andre opioidagonister.

Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser

Opioider kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser, herunder central søvnapnø (CSA) og søvnrelateret hypoksæmi. Opioidbrug øger risikoen for CSA på en dosisafhængig måde. Hos patienter, der udviser CSA, skal reduktion af den totale opioiddosis overvejes.

Respirationsundertrykkelse

Der er modtaget indberetning om en række dødsfald forårsaget af respirationsundertrykkelse, særligt når buprenorphin blev anvendt samtidigt med benzodiazepiner (se pkt. 4.5), eller når buprenorphin ikke blev brugt i henhold til ordinationsinformationen. Der er også blevet rapporteret dødsfald i forbindelse med samtidig administration af buprenorphin og andre midler med undertrykkende egenskaber, såsom alkohol eller andre opioider. Hvis buprenorphin administreres til nogle personer uden opioidafhængighed, som ikke er tolerante over for virkningerne af opioider, kan der opstå potentielt dødelig respirationsundertrykkelse.

Dette lægemiddel bør anvendes med forsigtighed hos patienter med astma eller respirationsinsufficiens (f.eks. kronisk obstruktiv lungesygdom, cor pulmonale, nedsat respiratorisk reserve, hypoksi, hyperkapni, eksisterende respirationsundertrykkelse eller kyfoskoliose (krumning af rygsøjlen, der potentielt kan medføre kortåndethed)).

Buprenorphin/naloxon kan forårsage svær, eventuelt dødelig, respirationsundertrykkelse hos børn og ikke-afhængige personer i tilfælde af utilsigtet eller forsætlig indtagelse. Patienterne skal advares om at opbevare brevet sikkert, aldrig at åbne et brev på forhånd, at opbevare dem utilgængeligt for børn og andre medlemmer af husstanden og ikke at tage lægemidlet foran børn. Skadestuen skal kontaktes øjeblikkeligt i tilfælde af utilsigtet indtagelse eller ved mistanke herom.

Undertrykkelse af centralnervesystemet

Buprenorphin/naloxon kan forårsage sløvhed, særligt ved samtidig indtagelse af alkohol eller midler, der undertrykker centralnervesystemet (såsom benzodiazepiner, beroligende midler, sedativa eller hypnotika, se pkt. 4.5 og 4.7).

Risiko fra samtidig anvendelse af sederende lægemidler, såsom benzodiazepiner eller relaterede lægemidler

Samtidig anvendelse af buprenorphin/naloxon og sederende lægemidler, såsom benzodiazepiner eller relaterede lægemidler, kan føre til sedation, respirationsundertrykkelse, koma og dødsfald. Som følge af disse risici, bør samtidig ordination af disse sederende lægemidler kun finde sted hos patienter, hvor

der ikke findes alternative behandlingsmuligheder. Hvis det besluttet at ordinere buprenorphin/naloxon samtidigt med sederende lægemidler, skal der anvendes den laveste effektive dosis af de sederende lægemidler, og behandlingsvarigheden skal være så kort som muligt. Patienterne skal følges nøje for tegn og symptomer på respirationsundertrykkelse og sedation. I denne forbindelse anbefales det kraftigt at informere patienterne og deres omsorgspersoner om at være opmærksomme på disse symptomer (se pkt. 4.5).

Serotoninsyndrom

Samtidig administration af Suboxone og andre serotonerge midler, f.eks. MAO-hæmmere, selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI'er), serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI'er) eller tricykliske antidepressive stoffer kan medføre serotoninsyndrom, der er en potentielt livstruende tilstand (se pkt. 4.5).

Hvis samtidig behandling med andre serotonerge midler er klinisk indiceret, tilrådes det at overvåge patienten grundigt, især ved påbegyndelse af behandlingen og øgning af dosis.

Symptomer på serotoninsyndrom kan omfatte ændret mental status, autonom ustabilitet, neuromuskulære anomalier og/eller gastrointestinale symptomer.

Hvis der er mistanke om serotoninsyndrom, bør dosisreduktion eller behandlingsophør overvejes, afhængigt af symptomernes sværhedsgrad.

Afhængighed

Buprenorphin er en partiel agonist på μ (my)-opiatreceptoren, og kronisk administration fremkalder afhængighed af opioidtypen. Dyreforsøg og klinisk erfaring har påvist, at buprenorphin kan forårsage afhængighed, men i mindre grad end en ren agonist, f.eks. morfin.

Pludselig afbrydelse af behandlingen frarådes, da det kan forårsage abstinenssymptomer, der kan være forsinkede.

Hepatitis og leverlidelser

Der har været rapporter om tilfælde af akut leverskade hos opioidafhængige stofmisbrugere, både i kliniske studier og i bivirkningsrapporter efter markedsføring. Spektret af anomalier rækker fra forbigående asymptomatiske forhøjede levertransaminaser til rapporter om leversvigt, levernekrose, hepatorenalt syndrom, hepatisk encefalopati og dødsfald. I mange tilfælde kan eksisterende nedsat mitokondriefunktion (genetisk sygdom, leverenzym anomalier, infektion med hepatitis B- eller hepatitis C-virus, alkoholmisbrug, anoreksi, samtidig anvendelse af andre potentielt hepatotoksiske lægemidler) og aktuelt intravenøst stofmisbrug spille en kausal eller medvirkende rolle. Disse underliggende faktorer skal tages i betragtning inden ordination af buprenorphin/naloxon og under behandlingen. Hvis der er mistanke om en leverlidelse, skal der foretages en yderligere biologisk og ætiologisk vurdering. Afhængigt af resultaterne kan lægemidlet seponeres forsigtigt for at forebygge abstinenssymptomer og for at modvirke, at patienten vender tilbage til illegalt stofmisbrug. Hvis behandlingen fortsættes, skal leverfunktionen overvåges nøje.

Fremkaldelse af opioid-abstinenssyndrom

Når behandling med buprenorphin/naloxon indledes, skal lægen være opmærksom på buprenorphins partielle agonistprofil, og at det kan fremkalde abstinenssymptomer hos opioidafhængige patienter, særligt hvis det administreres mindre end 6 timer efter sidste brug af heroin eller et andet korttidsvirkende opioid, eller hvis det administreres mindre end 24 timer efter den sidste dosis methadon. Patienterne skal overvåges i omstillingsperioden fra buprenorphin eller methadon til buprenorphin/naloxon, idet der har været rapporter om abstinenssymptomer. For at undgå at fremprovokere abstinenssymptomer bør induktion af buprenorphin/naloxon først indledes, når der ses objektive tegn på abstinens (se pkt. 4.2).

Abstinenssymptomer kan også være relateret til suboptimal dosering.

Nedsat leverfunktion

Virkningen af nedsat leverfunktion på farmakokinetikken af buprenorfin og naloxon er blevet evalueret i et studie efter markedsføring. Både buprenorfin og naloxon metaboliseres i stort omfang i leveren, og der blev fundet højere plasmaniveauer af både buprenorfin og naloxon hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion sammenlignet med raske personer. Patienterne bør overvåges for tegn og symptomer på opioidabstinenser, -toksicitet eller -overdosering som følge af forhøjede niveauer af naloxon og/eller buprenorfin.

Det anbefales at udføre baseline-leverfunktionstests og opnå dokumentation for viral hepatitisstatus, inden behandlingen indledes. Patienter, som er positive for viral hepatitis, er i samtidig behandling med andre lægemidler (se pkt. 4.5) og/eller har eksisterende leverdysfunktion, har større risiko for leverskade. Regelmæssig overvågning af leverfunktionen anbefales (se pkt. 4.4).

Buprenorfin/naloxon bør anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 5.2). Buprenorfin/naloxon er kontraindiceret hos patienter med svær leverinsufficiens.

Nedsat nyrefunktion

Den renale elimination kan være forlænget, idet 30 % af den administrerede dosis elimineres renalt. Buprenorphins metabolitter akkumulerer hos patienter med nyresvigt. Forsigtighed tilrådes ved dosering til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.2 og 5.2).

CYP3A4-hæmmere

Lægemidler, der hæmmer enzymet CYP3A4, kan forårsage øgede koncentrationer af buprenorfin. Det kan være nødvendigt at nedsætte dosis af buprenorfin/naloxon. Dosis af buprenorfin/naloxon skal titreres omhyggeligt hos patienter i behandling med CYP3A4-hæmmere, da en mindre dosis kan være tilstrækkelig hos disse patienter (se pkt. 4.5).

Klassevirkninger

Opioider kan fremkalde ortostatisk hypotension hos ambulante patienter.

Opioider kan forhøje cerebrospinalvæsketrykket, hvilket kan fremkalde krampeanfald. Derfor bør opioider anvendes med forsigtighed til patienter med hovedlæsioner, intrakranielle læsioner, andre forhold, hvor cerebrospinaltrykket kan være øget, eller hos patienter med en anamnese med krampeanfald.

Opioider bør anvendes med forsigtighed til patienter med hypotension, prostatahypertrofi eller uretrastenose.

Opioidinduceret miosis, ændringer i bevidsthedsniveau eller ændringer i opfattelsen af smerte som et symptom på sygdom kan påvirke patientevalueringen eller sløre diagnosen eller det klinisk forløb af samtidig sygdom.

Opioider bør anvendes med forsigtighed til patienter med myksødem, hypothyreoidisme eller binyrebarkinsufficiens (f.eks. Addisons sygdom).

Opioider har vist sig at øge trykket i choledochus og bør anvendes med forsigtighed til patienter med dysfunktion af galdevejene.

Opioider bør administreres med forsigtighed til ældre eller svækkede patienter.

Samtidig anvendelse af monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) kan forårsage en forstærkning af virkningerne af opioider baseret på erfaring med morfin (se pkt. 4.5).

Hjælpesoffer

Dette lægemiddel indeholder flydende maltitol. Bør ikke anvendes til patienter med arvet fructoseintolerans.

Dette lægemiddel indeholder sunset yellow (E 110). Sunset yellow kan medføre overfølsomhedsreaktioner.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. film, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Pædiatrisk population

Anvendelse til unge (i alderen 15-<18 år)

På grund af manglende data for unge (i alderen 15-<18 år) skal patienter i denne aldersgruppe overvåges særligt nøje under behandlingen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Buprenorphin/naloxon bør ikke indtages sammen med:

- Alkoholiske drikkevarer eller lægemidler, der indeholder alkohol, da alkohol øger buprenorphins sedative virkning (se pkt. 4.7).

Buprenorphin/naloxon bør anvendes med forsigtighed ved samtidig administration af:

- Sedativa, såsom benzodiazepiner eller relaterede lægemidler
Samtidig anvendelse af opioider og sederende lægemidler, såsom benzodiazepiner eller relaterede lægemidler, øger risikoen for sedation, respirationsundertrykkelse, koma og død på grund af den additive undertrykkende virkning på centralnervesystemet. Dosis og varighed af samtidig anvendelse af sederende lægemidler skal begrænses (se pkt. 4.4). Patienterne skal advares om, at det er meget farligt egenhændigt at administrere benzodiazepiner, som ikke er ordineret af en læge, under behandlingen med dette lægemiddel, og de skal endvidere informeres om, at samtidig anvendelse af benzodiazepiner skal ske i henhold til lægens anvisninger (se pkt. 4.4).
- Anvendelse af Suboxone samtidig med gabapentinoide (gabapentin og pregabalin) kan medføre respirationsundertrykkelse, hypotension, dyb sedation, koma eller dødsfald (se pkt. 4.4).
- Andre midler, der undertrykker centralnervesystemet, andre opioidderivater (f.eks. methadon, analgetika og antitussiva), visse antidepressiva, sederende H1-receptorantagonister, barbiturater, andre anxiolytika end benzodiazepiner, neuroleptika, clonidin og beslægtede stoffer. Disse kombinationer øger CNS-undertrykkelsen. Den nedsatte årvågenhed kan gøre det farligt at føre motorkøretøj og betjene maskiner.
- Endvidere kan det være vanskeligt at opnå tilstrækkelig analgesi, når en fuld opioidagonist administreres til patienter i behandling med buprenorphin/naloxon. Derfor er der potentiel risiko for at overdosere med en fuld agonist, især ved forsøg på at afhjælpe partielle agonistvirkninger af buprenorphin, eller når plasma-buprenorphinniveauet er faldende.
- Serotonerge lægemidler, f.eks. MAO-hæmmere, selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI'er), serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI'er) eller tricykliske antidepressive stoffer, da risikoen for serotonin syndrom, der er en potentielt livstruende tilstand, er øget (se pkt. 4.4).
- Naltrexon og nalmefer er opioidantagonister, der kan blokere de farmakologiske virkninger af buprenorphin. Samtidig administration under buprenorphin/naloxon-behandling er

kontraindiceret på grund af den potentielt farlige interaktion, der kan udløse pludseligt indsættende, langvarige og intense opioidabstinenser (se pkt. 4.3).

- CYP3A4-hæmmere: Et interaktionsstudie med buprenorphin og ketoconazol (en potent CYP3A4-hæmmer) resulterede i øget C_{max} og AUC (areal under kurven) af buprenorphin (hhv. ca. 50 % og 70 %) og i mindre grad af norbuprenorphin. Patienter, der behandles med Suboxone, skal overvåges nøje, og en dosisreduktion kan være nødvendig ved samtidig behandling med potente CYP3A4-hæmmere (f.eks. proteasehæmmere som ritonavir, nelfinavir eller indinavir eller azol-svampemidler som ketoconazol eller itraconazol, makrolidantibiotika).
- CYP3A4-inducerende stoffer: Samtidig brug af CYP3A4-inducerende stoffer med buprenorphin kan nedsætte plasmakoncentrationen af buprenorphin, hvilket potentielt kan resultere i sub-optimal behandling af opioidafhængighed med buprenorphin. Det anbefales, at patienter, der får buprenorphin/naloxon, overvåges nøje, hvis inducerende stoffer (f.eks. phenobarbital, carbamazepin, phenytoin, rifampicin) administreres samtidig. Dosis af buprenorphin eller det CYP3A4-inducerende stof skal muligvis justeres i overensstemmelse hermed.
- Samtidig behandling med monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) kan forårsage en forstærkning af virkningerne af opioider baseret på erfaring med morfin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af buprenorphin/naloxon til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den mulige risiko for mennesker er ukendt.

Mod slutningen af graviditeten kan buprenorphin fremkalde respirationsundertrykkelse hos det nyfødte barn, selv efter en kort administrationsperiode. Længerevarende administration af buprenorphin i sidste trimester kan medføre abstinenssyndrom hos det nyfødte barn (f.eks. hypertoni, neonatal tremor, neonatal agitation, myoklonus eller kramper). Syndromet er sædvanligvis forsinket fra flere timer til flere dage efter fødslen.

På grund af buprenorphins lange halveringstid bør det ved fødslen overvejes at monitorere det nyfødte barn i flere dage for at nedsætte risikoen for respirationsundertrykkelse eller abstinenssymptomer hos den nyfødte.

Desuden bør brugen af buprenorphin/naloxon under graviditeten vurderes af lægen. Buprenorphin/naloxon bør kun anvendes under graviditeten, hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Det er ukendt, om naloxon udskilles i human mælk. Buprenorphin og dets metabolitter udskilles i human mælk. Det er påvist, at buprenorphin hæmmer mælkeproduktionen hos rotter. Derfor skal amning ophøre under behandling med Suboxone.

Fertilitet

Dyreforsøg har påvist nedsat fertilitet hos hunner ved høje doser (systemisk eksponering > 2,4 gange den humane eksponering ved den maksimale anbefalede dosis på 24 mg buprenorphin baseret på AUC, se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Buprenorphin/naloxon påvirker i mindre til moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, når det administreres til opioidafhængige patienter. Dette lægemiddel kan fremkalde

sløvhed, svimmelhed eller nedsat tankevirksomhed, særligt i forbindelse med behandlingsinduktion og dosisjustering. Hvis det indtages sammen med alkohol eller midler, der undertrykker centralnervesystemet, vil virkningen sandsynligvis være mere udtalt (se pkt. 4.4 og 4.5).

Patienterne skal advares mod at føre motorkøretøj eller betjene farlige maskiner, hvis der er fare for, at buprenorphin/naloxon kan have negativ påvirkning på deres evne til at udføre sådanne aktiviteter.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede behandlingsrelaterede bivirkninger, der blev indberettet i de pivotale kliniske studier, var obstipation og symptomer, der almindeligvis forbindes med stofafvænning (dvs. søvnløshed, hovedpine, kvalme, hyperhidrose og smerter). Nogle rapporter om krampeanfald, opkastning, diarré og forhøjede levertal blev anset for at være alvorlige.

De mest almindeligt rapporterede behandlingsrelaterede bivirkninger forbundet med sublingual eller bukkal administration af buprenorphin/naloxon var hhv. oral hypoæstesi og oralt mukosalt erytem. Andre behandlingsrelaterede bivirkninger rapporteret af mere end én patient var obstipation, glossodynii og opkastning.

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger indberettet i forbindelse med overvågning efter markedsføring er også inkluderet.

Hyppigheden af bivirkninger i oversigten herunder er defineret i henhold til følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1: Behandlingsrelaterede bivirkninger, der blev indberettet fra kliniske studier og overvågning efter markedsføring, af buprenorphin/naloxon

Systemorganklasser	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>		Influenza, Infektion, Faryngitis, Rhinitis	Urinvejsinfektion, Vaginal infektion	
<i>Blod- og lymfesystem</i>			Anæmi, Leukocytose, Leukopeni, Lymfadenopati, Trombocytopeni	
<i>Immunsystemet</i>			Overfølsomhed	Anafylaktisk shock
<i>Metabolisme og ernæring</i>			Nedsat appetit, Hyperglykæmi, Hyperlipidæmi, Hypoglykæmi	
<i>Psykiske forstyrrelser</i>	Søvnløshed	Angst, Depression, Nedsat libido, Nervøsitet, Unormale tanker	Unormale drømme, Agitation, Apati, Depersonalisation, Stofafhængighed, Eufori,	Hallucinationer

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
			Fjendtlighed	
<i>Nervesystemet</i>	Hovedpine	Migræne, Svimmelhed, Hypertoni, Paræstesi, Døsighed	Amnesi, Koncentrationsbesvær, Hyperkinesi, Kramper, Taleforstyrrelser, Tremor	Hepatisk encefalopati, Synkope
<i>Øjne</i>		Amblyopi, Ændret tåreflåd	Konjunktivitis, Miosis Sløret syn	
<i>Øre og labyrint</i>				Vertigo
<i>Hjerte</i>			Angina pectoris, Bradykardi, Myokardieinfarkt, Palpitationer, Takykardi	
<i>Vaskulære sygdomme</i>		Hypertension, Vasodilatation	Hypotension,	Ortostatisk hypotension
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>		Hoste	Astma, Dyspnø, Gaben	Bronkospasme, Respirationsundertrykkelse
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	Forstoppelse, Kvalme	Abdominalsmerte r, Diarré, Dyspepsi, Flatulens, Oralt mukosalt erytem, Opkastning	Oral hypoæstesi, Glossodyn i, Mundsår, Ødem i munden, Orale smerter, Oral paræstesi, Misfarvning af tungen	Glossitis, Stomatitis, Dental caries
<i>Lever og galdeveje</i>		Unormal leverfunktion		Hepatitis, Akut hepatitis, Gulsot, Levernekrose, Hepatorenalt syndrom
<i>Hud og subkutane væv</i>	Hyperhidrose	Pruritus, Udslæt, Urticaria	Akne, Alopeci, Eksfoliativ dermatitis, Tør hud, Hudknuder	Angioødem
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>		Rygsmerte r, Artralgi, Muskelspasmer, Myalgi	Arthritis	
<i>Nyrer og urinveje</i>		Urinanomali	Albuminuri, Dysuri, Hæmaturi, Nefrolitiasis, Urinretention	

Systemorganklasser	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
<i>Det reproduktive system og mammae</i>		Erektildysfunktion	Amenoré, Ejakulationsforstyrrelse, Menorragi, Metrorragi	
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationstiden</i>	Abstinenssyndrom	Asteni, Brystsmerter, Kuldegysninger, Pyreksi, Utilpashed, Smerter, Perifert ødem	Hypotermi	Neonatalt abstinenssyndrom
<i>Undersøgelser</i>		Unormal leverfunktionstest, Vægtreduktion	Forhøjet blodkreatinin	Forhøjede transaminaser
<i>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</i>		Traumer	Hedeslag Forgiftning (Intoksikation)	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I tilfælde af intravenøst stofmisbrug tilskrives visse bivirkninger misbrugshandlingen snarere end lægemidlet, og de indbefatter lokale reaktioner, til tider septiske (absces, cellulitis), og der er rapporteret potentielt alvorlig akut hepatitis og andre infektioner, såsom pneumoni og endocarditis (se pkt. 4.4).

Hos patienter med udpræget stofafhængighed kan indledende administration af buprenorphin fremkalde et abstinenssyndrom svarende til det, der er forbundet med naloxon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Respirationsundertrykkelse som følge af undertrykkelse af centralnervesystemet er det primære symptom, som kræver intervention i tilfælde af overdosering, da det kan forårsage respirationsstop og død. Tegn på overdosering kan også inkludere døsighed, amblyopi, miosis, hypotension, kvalme, opkastning og/eller taleforstyrrelser.

Behandling

Generel understøttende behandling skal iværksættes, herunder nøje overvågning af patientens respiratoriske og kardielle tilstand. Der skal gives symptomatisk behandling af respirationsundertrykkelse og iværksættes standardprocedurer for intensiv behandling. Frie luftveje og assisteret eller kontrolleret vejtrækning skal sikres. Patienten skal overføres til et sted, hvor der er adgang til fuldt genoplivningsudstyr.

Hvis patienten kaster op, skal der tages forholdsregler for at forebygge aspiration.

Det anbefales at bruge en opioidantagonist (dvs. naloxon) på trods af den beskedne virkning, det kan have på at modvirke respirationssymptomerne af buprenorphin i forhold til stoffets virkning på rene opioidagonister.

Hvis naloxon anvendes til behandling af en overdosis, skal der tages højde for den lange virkningsvarighed af buprenorphin ved fastlæggelse af varigheden af behandling og overvågning, der er nødvendig til modvirkning af virkningerne af en overdosering. Naloxon kan elimineres hurtigere end buprenorphin, hvilket giver risiko for tilbagevenden af tidligere kontrollerede symptomer på buprenorphinoverdosering, så en kontinuerlig infusion kan være nødvendig. Hvis en infusion ikke er mulig, kan det gentagne dosering af naloxon være nødvendig. Igangværende intravenøse infusionshastigheder skal titreres til patientrespons.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler mod lidelser i nervesystemet, midler mod afhængighedslidelser, ATC-kode: N07BC51.

Virkningsmekanisme

Buprenorphin er en partiel opioidagonist/antagonist, som binder sig til μ - og κ (kappa)-opioidreceptorer i hjernen. Stoffets virkning i forbindelse med opioid-vedligeholdelsesbehandling tilskrives dets langsomme reversible binding til μ -opioidreceptorerne, som over en længere periode kan minimere behovet for stoffer hos afhængige patienter.

Der er observeret et loft for de opioidagonistiske virkninger hos opioidafhængige personer i kliniske farmakologiske studier.

Naloxon er en μ -opioidreceptor-antagonist. Når stoffet administreres oralt eller sublingualt i sædvanlige doser til patienter, der lider af opioidabstinenser, har naloxon ringe eller ingen farmakologisk virkning på grund af stoffets næsten fuldstændige første passage-metabolisme. Administreres det derimod intravenøst til opioidafhængige personer, fremkalder indholdet af naloxon i Suboxone en udtalte opioid-antagonistvirkninger og opioidabstinenser, hvilket modvirker intravenøst misbrug.

Klinisk virkning og sikkerhed

Data for virkning og sikkerhed af buprenorphin/naloxon stammer primært fra et et-årigt klinisk studie, der omfattede en 4-ugers randomiseret dobbeltblindet sammenligning af buprenorphin/naloxon, buprenorphin og placebo, efterfulgt af et 48-ugers sikkerhedsstudie af buprenorphin/naloxon. I dette studie blev 326 heroinafhængige forsøgspersoner randomiseret til enten 16 mg buprenorphin/naloxon dagligt, 16 mg buprenorphin dagligt eller placebo. Hos forsøgspersoner, der var randomiseret til en af de aktive behandlinger, startede doseringen med 8 mg buprenorphin på Dag 1, efterfulgt af 16 mg (to 8 mg) buprenorphin på Dag 2. På Dag 3 blev de forsøgspersoner, der var randomiseret til at modtage buprenorphin/naloxon, skiftet over til kombinationsresoribletten. Forsøgspersonerne mødte dagligt op på studiecentret (mandag til fredag) til dosering og virkningsevaluering. Der blev udleveret doser til at tage med hjem til weekenden. Den primære sammenligning i studiet var at evaluere virkningen af henholdsvis buprenorphin og buprenorphin/naloxon i forhold til placebo. Andelen af urinprøver, der blev afgivet tre gange om ugen, som var negative for ikke-studierelaterede opioider, var statistisk højere for både buprenorphin/naloxon versus placebo ($p < 0,0001$) og buprenorphin versus placebo ($p < 0,0001$).

I et dobbeltblindet, dobbelt-dummy parallelgruppestudie til sammenligning af buprenorfin-ethanolopløsning med en ren agonist som aktiv kontrol blev 162 forsøgspersoner randomiseret til at få den sublinguale ethanolopløsning af buprenorfin ved 8 mg/dag (en dosis, som stort set svarer til en dosis buprenorfin/naloxon på 12 mg/dag) eller to relativt lave doser af den aktive kontrol, hvoraf den ene var lav nok til at tjene som alternativ til placebo, i en induktionsfase på 3 til 10 dage, en 16-ugers vedligeholdelsesfase og en 7-ugers afvænningsfase. Buprenorfin blev titreret til en vedligeholdelsesdosis på Dag 3 – doserne af den aktive kontrol blev titreret mere gradvist. Baseret på behandlingsretention og andelen af urinprøver, som blev afgivet tre gange om ugen, der var negative for ikke-forsøgsrelaterede opioider, var buprenorfin mere effektivt end den lave dosis af kontrollen med hensyn til at holde heroinmisbrugere i behandlingen og nedsætte deres misbrug af opioider, mens de var i behandling. Virkningen af buprenorfin 8 mg dagligt svarede til virkningen af den moderate dosis aktivt kontrolmiddel, men der blev ikke påvist ækvivalens.

I et randomiseret kontrolleret multicenterstudie (*randomised controlled trial*, RCT) fik 92 patienter enten Suboxone film eller Suboxone sublinguale resoribletter efter en 7-dages indkøringsperiode med Suboxone sublinguale resoribletter. Det tog i gennemsnit 4 minutter, før de sublinguale resoribletter var synligt opløste, og i gennemsnit 3 minutter, før sublingualfilmen var opløst. Hvad angår problematikken om hvorvidt sublingualt indsatte film kunne fjernes, blev det vist, at 30 sekunder efter applikation af en enkelt film kunne ingen af studiedeltagerne fjerne en del af eller hele filmen. Hvis 2 eller flere film blev administreret sublingualt, var det imidlertid mere sandsynligt, at deltagerne kunne fjerne en del af eller hele filmen efter 30 sekunder. Der må ikke administreres flere end 2 film på samme tid (se pkt. 4.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Buprenorfin

Absorption

Når buprenorfin indtages oralt, gennemgår det første passage-metabolisme med N-dealkylering og glukuronidkonjugering i tyndtarmen og leveren. Dette lægemiddel er derfor ikke egnet til oral administration.

Plasmaniveauet af buprenorfin steg med stigende sublingual dosis af buprenorfin/naloxon. Der var en stor inter-patient variabilitet i plasmaniveauet af buprenorfin, men for de enkelte personer var variabiliteten lav.

Tabel 2. Farmakokinetiske parametre (gennemsnit ± SD) for buprenorfin og naloxon efter sublingual administration af Suboxone film

Farmakokinetisk parameter	Suboxone film dosis (mg)			
	2 mg/0,5 mg	4 mg/1 mg*	8 mg/2 mg	12 mg/3 mg
Buprenorfin				
C _{max} (ng/ml)	0,947 ± 0,374	1,40 ± 0,687	3,37 ± 1,80	4,55 ± 2,50
T _{max} (t) median (min-maks)	1,53 (0,75 - 4,0)	1,50 (0,5; 3,0)	1,25 (0,75 - 4,0)	1,50 (0,5; 3,0)
AUC _{inf} (ng.t/ml)	8,654 ± 2,854	13,71 ± 5,875	30,45 ± 13,03	42,06 ± 14,64
t _{1/2} (t)	33,41 ± 13,01	24,30 ± 11,03	32,82 ± 9,81	34,66 ± 9,16
Norbuprenorfin				
C _{max} (ng/ml)	0,312 ± 0,140	0,617 ± 0,311	1,40 ± 1,08	2,37 ± 1,87
T _{max} (t) median (min-maks)	1,38 (0,5 - 8,0)	1,25 (0,5; 48,0)	1,25 (0,75 - 12,0)	1,25 (0,75; 8,0)
AUC _{inf} (ng.t/ml)	14,52 ± 5,776	23,73 ± 10,60	54,91 ± 36,01	71,77 ± 29,38
t _{1/2} (t)	56,09 ± 31,14	45,96 ± 40,13	41,96 ± 17,92	34,36 ± 7,92
Naloxon				

Farmakokinetisk parameter	Suboxone film dosis (mg)			
	2 mg/0,5 mg	4 mg/1 mg*	8 mg/2 mg	12 mg/3 mg
C _{max} (ng/ml)	0,054 ± 0,023	0,0698 ± 0,0378	0,193 ± 0,091	0,238 ± 0,144
T _{max} (t) median (min-maks)	0,75 (0,5 - 2,0)	0,75 (0,5; 1,5)	0,75 (0,5 - 1,25)	0,75 (0,50; 1,25)
AUC _{inf} (ng.t/ml)	0,137 ± 0,043	0,204 ± 0,108	0,481 ± 0,201	0,653 ± 0,309
t _{1/2} (t)	5,00 ± 5,52	3,91 ± 3,37	6,25 ± 3,14	11,91 ± 13,80

*Der foreligger ingen data for filmen med 4 mg/1 mg styrke. S sammensætningen er proportional med filmen med 2 mg/0,5 mg styrke, og den har den samme størrelse som 2 × filmen med 2 mg/0,5 mg styrke.

Tabel 3. Ændringer i farmakokinetiske parametre for Suboxone film administreret sublingualt eller bukkalt sammenlignet med Suboxone sublingual resoriblet

Dosering	Farmakokinetisk parameter	Stigning i buprenorphin			Farmakokinetisk parameter	Stigning i naloxon		
		Sublingualfilm sammenlignet med sublingual resoriblet	Bukkal film sammenlignet med sublingual resoriblet	Bukkal film sammenlignet med sublingual film		Sublingualfilm sammenlignet med sublingual resoriblet	Bukkal film sammenlignet med sublingual resoriblet	Bukkal film sammenlignet med sublingual film
1 × 2 mg/0,5 mg	C _{max}	22 %	25 %	-	C _{max}	-	-	-
	AUC _{0-last}	-	19 %	-	AUC _{0-last}	-	-	-
2 × 2 mg/0,5 mg	C _{max}	-	21 %	21 %	C _{max}	-	17 %	21 %
	AUC _{0-last}	-	23 %	16 %	AUC _{0-last}	-	22 %	24 %
1 × 8 mg/2 mg	C _{max}	28 %	34 %	-	C _{max}	41 %	54 %	-
	AUC _{0-last}	20 %	25 %	-	AUC _{0-last}	30 %	43 %	-
1 × 12 mg/3 mg	C _{max}	37 %	47 %	-	C _{max}	57 %	72 %	9 %
	AUC _{0-last}	21 %	29 %	-	AUC _{0-last}	45 %	57 %	-
1 × 8 mg/2 mg plus 2 × 2 mg/0,5 mg	C _{max}	-	27 %	13 %	C _{max}	17 %	38 %	19 %
	AUC _{0-last}	-	23 %	-	AUC _{0-last}	-	30 %	19 %

Note 1. ‘-’ angiver ingen ændring, når 90 % konfidensintervallerne for de geometriske gennemsnitsratioer for værdierne for C_{max} og AUC_{0-last} er inden for 80 % til 125 % grænsen.

Note 2. Der foreligger ingen data for filmen med 4 mg/1 mg styrke. S sammensætningen er proportional med filmen med 2 mg/0,5 mg styrke, og den har den samme størrelse som 2 × filmen med 2 mg/0,5 mg styrke.

Fordeling

Absorptionen af buprenorphin efterfølges af en hurtig fordelingsfase (fordelingshalveringstid på 2 til 5 timer).

Buprenorphin er meget lipofilt, hvilket fører til en hurtig penetrering af blod-hjernebarrieren. Buprenorphin er ca. 96 % proteinbundet, primært til alfa- og betaglobulin.

Biotransformation

Buprenorphin metaboliseres primært ved N-dealkylering af mikrosomalt CYP3A4 i leveren. Udgangsmolekylet og den primære dealkylerede metabolit, norbuprenorphin, gennemgår efterfølgende glukuronidering. Norbuprenorphin binder til opioidreceptorer in vitro. Det er imidlertid ukendt, om norbuprenorphin bidrager til den samlede virkning af buprenorphin/naloxon.

Elimination

Elimination af buprenorfin er bi- eller tri-eksponentiel, og den gennemsnitlige terminale eliminationshalveringstid fra plasma er anført i tabel 2.

Buprenorfin udskilles i fæces (~70 %) ved biliær udskillelse af de glukuronidkonjugerede metabolitter, resten (~30 %) udskilles i urinen.

Linearitet/non-linearitet

$C_{\max}$ og AUC for buprenorfin steg på en lineær måde med stigende dosis (i intervallet fra 4 til 16 mg), selvom stigningen ikke var direkte dosisproportional.

Naloxon

Absorption

Naloxons gennemsnitlige maksimale plasmakoncentrationer var for lave til at vurdere dosisproportionalitet, og hos 7 ud af 8 testede personer, som havde plasmaniveauer af naloxon over kvantificeringsgrænsen (0,05 ng/ml), blev naloxon ikke detekteret senere end 2 timer efter dosering. Det er ikke påvist, at naloxon påvirker farmakokinetikken af buprenorfin, og både buprenorfin sublinguale resoribletter og buprenorfin/naloxon sublingualfilm tilvejebringer sammenlignelige plasmakoncentrationer af buprenorfin.

Fordeling

Naloxon er ca. 45 % proteinbundet, primært til albumin.

Biotransformation

Naloxon metaboliseres i leveren, primært ved glukuronidkonjugering, og udskilles i urinen. Naloxon gennemgår direkte glukuronidering til naloxon-3-glukuronid samt N-dealkylering og reduktion af 6-oxo-gruppen.

Elimination

Naloxon udskilles i urinen med en gennemsnitlig halveringstid for eliminering fra plasma fra 2 til 12 timer.

Specielle populationer

Ældre

Der foreligger ingen farmakokinetiske data for ældre patienter.

Nedsat nyrefunktion

Elimination via nyrerne spiller en relativt lille rolle (~ 30 %) i den samlede clearance af buprenorfin/naloxon. Det er ikke nødvendigt at foretage dosisjustering baseret på nyrefunktionen, men forsigtighed anbefales ved dosering til personer med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3).

Nedsat leverfunktion

Virkningen af nedsat leverfunktion på buprenorphins farmakokinetik er blevet evalueret i et studie efter markedsføring. Tabel 4 opsummerer resultaterne fra et klinisk studie, hvor eksponeringen for buprenorfin og naloxon blev bestemt efter administration af en buprenorfin/naloxon sublingual resoriblet med 2,0/0,5 mg hos raske personer og hos personer med forskellige grader af nedsat leverfunktion.

Tabel 4. Virkning af nedsat leverfunktion på de farmakokinetiske parametre for buprenorfin og naloxon efter administration af Suboxone (forskel i forhold til raske personer)

Farmakokinetisk parameter	Let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A) (n = 9)	Moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B) (n = 8)	Svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C) (n = 8)
Buprenorfin			
C _{max}	1,2 gange stigning	1,1 gange stigning	1,7 gange stigning
AUC _{last}	Svarende til kontrol	1,6 gange stigning	2,8 gange stigning
Naloxon			
C _{max}	Svarende til kontrol	2,7 gange stigning	11,3 gange stigning
AUC _{last}	0,2 gange fald	3,2 gange stigning	14,0 gange stigning

Overordnet set var plasmaeksponeringen for buprenorfin cirka 3 gange højere hos patienter med svært nedsat leverfunktion og plasmaeksponeringen for naloxon cirka 14 gange højere hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Kombinationen af buprenorfin og naloxon er blevet undersøgt i dyreforsøg for akut toksicitet og toksicitet efter gentagne doser (op til 90 dage i rotter). Der er ikke observeret synergistisk øgning af toksiciteten. Bivirkningerne kunne føres tilbage til den kendte farmakologiske aktivitet af opioid-agonistiske og/eller antagonistiske stoffer.

Kombinationen af buprenorfinhydrochlorid og naloxonhydrochlorid (4:1) var ikke mutagen i en bakteriel mutationsanalyse (Ames-test) og var ikke klastogen i en *in vitro* cytogenetisk analyse af humane lymfocytter eller i en intravenøs mikronukleustest på rotter.

Reproduktionsforsøg med oral administration af buprenorfin/naloxon (i forholdet 1:1) indikerede, at embryoletalitet forekom hos rotter ved tilstedeværelse af maternal toksicitet ved alle doser. Den laveste, undersøgte dosis repræsenterede en eksponering for buprenorfin på 1x og for naloxon på 5 den maksimale humane terapeutiske dosis udregnet på basis af mg/m². Der blev ikke observeret udviklingstoksicitet hos kaniner ved maternelt toksiske doser. Derudover er der hverken observeret teratogenicitet hos rotter eller hos kaniner. Der er ikke gennemført noget peri-postnalt forsøg med buprenorfin/naloxon, men maternal oral administration af høje doser buprenorfin under drægtighed og diegivning resulterede i svær fødsel (muligvis på grund af buprenorphins sedative virkning), høj neonatal dødelighed og en mindre forsinkelse i udviklingen af visse neurologiske funktioner (oprette-refleks (*surface righting reflex*) og overreaktion på forskrækkelse (*startle response*) hos nyfødte rotter.

Buprenorfin/naloxon i foderet til rotter i doser på 500 ppm eller højere forårsagede reduceret fertilitet i form af nedsat befrugtningfrekvens hos hunrotter. Fodertil sætning på 100 ppm (beregnet eksponering ca. 2,4 x for buprenorfin ved en human dosis på 24 mg buprenorfin/naloxon baseret på AUC, plasmaniveauer for naloxon var under detektionsgrænsen hos rotter) havde ingen utilsigtet virkning på fertiliteten hos hunner.

Et karcinogenicitetsforsøg med buprenorfin/naloxon blev udført med rotter i doser på 7, 30 og 120 mg/kg/dag med en estimeret eksponering på 3 til 75 gange, baseret på en human daglig sublingual dosis på 16 mg beregnet på basis af mg/m². Der blev observeret en statistisk signifikant stigning i forekomsten af benigne testikulære interstitial (Leydigs) celle-adenomer i alle doseringsgrupper.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Macrogol
Flydende maltitol
Naturlig limesmag
Hypromellose
Citronsyre
Acesulfamkalium
Natriumcitrat
Sunset yellow (E 110)

Prægeblæk
Propylenglycol (E 1520)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Filmene er pakket i børnesikrede individuelle breve bestående af fire sammensatte lag af polyethylenterephthalat (PET), lavdensitets polyethylen (LDPE), aluminiumsfolie og lavdensitets polyethylen (LDPE), som er varmeksejlede i kanterne.

Pakningsstørrelser: 7 × 1, 14 × 1 og 28 × 1 sublingualfilm.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingualfilm

EU/1/06/359/007 7 × 1 sublingualfilm

EU/1/06/359/008 14 × 1 sublingualfilm

EU/1/06/359/009 28 × 1 sublingualfilm

Suboxone 4 mg/1 mg sublingualfilm

EU/1/06/359/010 7 × 1 sublingualfilm

EU/1/06/359/011 14 × 1 sublingualfilm

EU/1/06/359/012 28 × 1 sublingualfilm

Suboxone 8 mg/2 mg sublingualfilm

EU/1/06/359/013 7 × 1 sublingualfilm

EU/1/06/359/014 14 × 1 sublingualfilm

EU/1/06/359/015 28 × 1 sublingualfilm

Suboxone 12 mg/3 mg sublingualfilm

EU/1/06/359/016 7 × 1 sublingualfilm

EU/1/06/359/017 14 × 1 sublingualfilm

EU/1/06/359/018 28 × 1 sublingualfilm

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 26. september 2006

Dato for seneste fornyelse: 16. september 2011

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
 UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN
 TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en særlig recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk -forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**PAKNINGER MED 7 og 28 RESORIBLETTER 2 mg STYRKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublinguale resoribletter
buprenorphin/naloxon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver sublingual resoriblet indeholder 2 mg buprenorphin (som hydrochlorid) og 0,5 mg naloxon (som hydrochloriddihydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 sublinguale resoribletter
28 sublinguale resoribletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Sublingual anvendelse
Må ikke sluges.
Hold resoribletten under tungen til den er opløst.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Lægemidlet er receptpligtigt.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublinguale resoribletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

PAKNING MED 7 og 28 RESORIBLETTER 2 mg STYRKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublinguale resoribletter
buprenorphin/naloxon

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Indivior Europe Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**PAKNINGER MED 7 og 28 RESORIBLETTER 8 mg STYRKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Suboxone 8 mg/2 mg sublinguale resoribletter
buprenorphin/naloxon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver sublingual resoriblet indeholder 8 mg buprenorphin (som hydrochlorid) og 2 mg naloxon (som hydrochloriddihydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 sublinguale resoribletter
28 sublinguale resoribletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Sublingual anvendelse
Må ikke sluges.
Hold resoribletten under tungen til den er opløst.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Lægemidlet er receptpligtigt.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Suboxone 8 mg/2 mg sublinguale resoribletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

PAKNING MED 7 og 28 RESORIBLETTER 8 mg STYRKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Suboxone 8 mg/2 mg sublinguale resoribletter
buprenorphin/naloxon

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Indivior Europe Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**PAKNINGER MED 7 og 28 RESORIBLETTER 16 mg STYRKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Suboxone 16 mg/4 mg sublinguale resoribletter
buprenorphin/naloxon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver sublingual resoriblet indeholder 16 mg buprenorphin (som hydrochlorid) og 4 mg naloxon (som hydrochloriddihydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 sublinguale resoribletter
28 sublinguale resoribletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Sublingual anvendelse
Må ikke sluges.
Hold resoribletten under tungen til den er opløst.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Lægemidlet er receptpligtigt.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Suboxone 16 mg/4 mg sublinguale resoribletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

PAKNING MED 7 og 28 RESORIBLETTER 16 mg STYRKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Suboxone 16 mg/4 mg sublinguale resoribletter
buprenorphin/naloxon

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Indivior Europe Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingualfilm
buprenorphin/naloxon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver film indeholder 2 mg buprenorphin (som hydrochlorid) og 0,5 mg naloxon (som hydrochloriddihydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder flydende maltitol og sunset yellow (E 110)
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Sublingualfilm

7 × 1 sublingualfilm

14 × 1 sublingualfilm

28 × 1 sublingualfilm

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til sublingual anvendelse og/eller bukkal anvendelse.
Må ikke sluges eller tygges.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/359/007 (7 × 1 film)
EU/1/06/359/008 (14 × 1 film)
EU/1/06/359/009 (28 × 1 film)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingualfilm

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**BREV****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingualfilm
buprenorphine/naloxone
buprenorphin/naloxon

2. ADMINISTRATIONSMETODE

sublingual anvendelse og/eller bukkal anvendelse.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 sublingualfilm

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Suboxone 4 mg/1 mg sublingualfilm
buprenorphin/naloxon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver film indeholder 4 mg buprenorphin (som hydrochlorid) og 1 mg naloxon (som hydrochloriddihydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder flydende maltitol og sunset yellow (E 110)
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Sublingualfilm

7 × 1 sublingualfilm
14 × 1 sublingualfilm
28 × 1 sublingualfilm

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til sublingual anvendelse og/eller bukkal anvendelse.
Må ikke sluges eller tygges.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/359/010 (7 × 1 film)
EU/1/06/359/011 (14 × 1 film)
EU/1/06/359/012 (28 × 1 film)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Suboxone 4 mg/1 mg sublingualfilm

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**BREV****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Suboxone 4 mg/1 mg sublingualfilm
buprenorphine/naloxone
buprenorphin/naloxon

2. ADMINISTRATIONSMETODE

sublingual anvendelse og/eller bukkal anvendelse.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 sublingualfilm

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Suboxone 8 mg/2 mg sublingualfilm
buprenorphin/naloxon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver film indeholder 8 mg buprenorphin (som hydrochlorid) og 2 mg naloxon (som hydrochloriddihydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder flydende maltitol og sunset yellow (E 110)
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Sublingualfilm

7 × 1 sublingualfilm
14 × 1 sublingualfilm
28 × 1 sublingualfilm

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til sublingual anvendelse og/eller bukkal anvendelse.
Må ikke sluges eller tygges.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/359/013 (7 × 1 film)
EU/1/06/359/014 (14 × 1 film)
EU/1/06/359/015 (28 × 1 film)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Suboxone 8 mg/2 mg sublingualfilm

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**BREV****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Suboxone 8 mg/2 mg sublingualfilm
buprenorphine/naloxone
buprenorphin/naloxon

2. ADMINISTRATIONSMETODE

sublingual anvendelse og/eller bukkal anvendelse

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 sublingualfilm

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Suboxone 12 mg/3 mg sublingualfilm
buprenorphin/naloxon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver film indeholder 12 mg buprenorphin (som hydrochlorid) og 3 mg naloxon (som hydrochloriddihydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder flydende maltitol og sunset yellow (E 110)
Læs indlægssedlen for yderligere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Sublingualfilm

7 × 1 sublingualfilm
14 × 1 sublingualfilm
28 × 1 sublingualfilm

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til sublingual anvendelse og/eller bukkal anvendelse.
Må ikke sluges eller tygges.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/359/016 (7 × 1 film)
EU/1/06/359/017 (14 × 1 film)
EU/1/06/359/018 (28 × 1 film)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Suboxone 12 mg/3 mg sublingualfilm

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**BREV****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Suboxone 12 mg/3 mg sublingualfilm
buprenorphine/naloxone
buprenorphin/naloxon

2. ADMINISTRATIONSMETODE

sublingual anvendelse og/eller bukkal anvendelse

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 sublingualfilm

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingual resoriblet
Suboxone 8 mg/2 mg sublingual resoriblet
Suboxone 16 mg/4 mg sublingual resoriblet
buprenorphin/naloxon

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Suboxone
3. Sådan skal du tage Suboxone
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Suboxone anvendes til behandling af afhængighed af opioider (narkotika) såsom heroin eller morfin hos stofmisbrugere, som har indvilliget i at blive behandlet for deres afhængighed.

Suboxone anvendes til voksne og unge over 15 år, som også får medicinsk, social og psykologisk hjælp.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Suboxone

Tag ikke Suboxone

- hvis du er allergisk over for buprenorphin, naloxon eller et af de øvrige indholdsstoffer i Suboxone (angivet i punkt 6)
- hvis du har **alvorlige vejrtrækningsproblemer**
- hvis du har **alvorlige leverproblemer**
- hvis du er beruset af alkohol eller oplever rysten, svedeture, angst, forvirring eller hallucinationer forårsaget af alkohol
- hvis du tager naltrexon eller nalmeften til behandling af alkohol- eller opioidafhængighed

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Suboxone, hvis du har:

- astma eller andre vejrtrækningsproblemer
- leverproblemer, såsom hepatitis
- lavt blodtryk
- nylige kvæstelser i hovedet eller en hjernesygdom
- vandladningsbesvær (særligt forbundet med forstørret blærehalskirtel (prostata) hos mænd)
- nyresygdom
- problemer med skjoldbruskkirtlen
- forstyrrelser i binyrebarkfunktionen (f.eks. Addisons sygdom)

- depression eller andre tilstande, der behandles med antidepressive midler. Brug af disse lægemidler sammen med Suboxone kan medføre serotonin syndrom, der er en potentielt livstruende tilstand (se ”Brug af anden medicin sammen med Suboxone”).

Vigtige ting, du skal være opmærksom på:

- Kontakt straks en skadestue i tilfælde af utilsigtet indtagelse eller mistanke om indtagelse.
- **Yderligere kontrol**
Hvis du er over 65 år kan lægen vælge at overvåge dig nøjere.
- **Forkert brug og misbrug**
Dette lægemiddel kan være et mål for personer, som misbruger receptpligtige lægemidler, og det skal derfor opbevares på et sikkert sted for at forhindre tyveri (se punkt 5). **Giv ikke lægemidlet til andre. Det kan medføre dødsfald eller på anden måde være skadeligt for dem.**
- **Vejrtrækningsproblemer**
Nogle personer er døde, da de ikke var i stand til at trække vejret (respirationssvigt), fordi de misbrugte buprenorphin eller tog det i kombination med andre hæmmere af centralnervesystemet, såsom alkohol, benzodiazepiner (beroligende midler) eller andre opioider.

Dette lægemiddel kan forårsage svær og muligvis dødelig undertrykkelse af vejrtrækningen (nedsat evne til at trække vejret) hos børn og ikke-afhængige personer, som tager lægemidlet ved en fejltagelse eller med overlæg.

- **Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser**
Suboxone kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser, såsom søvnapnø (pauser i vejrtrækningen under søvn) og søvnrelateret hypoksæmi (lavt iltniveau i blodet). Symptomerne kan omfatte pauser i vejrtrækningen under søvn, natlige opvågninger på grund af åndenød, problemer med at sove igennem eller overdreven døsighed i løbet af dagen. Kontakt din læge, hvis du eller en anden person observerer disse symptomer. Din læge kan overveje at nedsætte din dosis.
- **Afhængighed**
Dette lægemiddel kan forårsage afhængighed.
- **Abstinenssymptomer**
Dette lægemiddel kan fremkalde opioide abstinenssymptomer, hvis du tager det for hurtigt, efter du har taget opioider. Der skal gå mindst 6 timer, efter du har brugt et korttidsvirkende opioid (f.eks. morfin, heroin) eller mindst 24 timer efter, du har brugt et langtidsvirkende opioid, såsom methadon.

Dette lægemiddel kan også fremkalde abstinenssymptomer, hvis du pludseligt holder op med at tage det. Se punkt 3 Ophør af behandlingen.
- **Leverskade**
Der er rapporteret om leverskader efter indtagelse af Suboxone, særligt hvis lægemidlet bruges forkert. Dette kan også skyldes virusinfektioner (f.eks. kronisk hepatitis C), alkoholmisbrug, anoreksi eller brug af andre lægemidler, der kan skade leveren (se punkt 4). **Din læge kan tage regelmæssige blodprøver for at overvåge din levers tilstand. Tal med lægen, hvis du har nogle former for leverproblemer, før du starter behandlingen med Suboxone.**
- **Blodtryk**
Dette lægemiddel kan forårsage, at dit blodtryk falder pludseligt, så du føler dig svimmel, hvis du rejser dig hurtigt op, efter at du har siddet eller ligget ned.

- **Diagnosticering af ikke relaterede sygdomstilstande**

Dette lægemiddel kan maskere smertesymptomer, der kunne hjælpe med at diagnosticere nogle sygdomme. Du skal fortælle lægen, at du tager dette lægemiddel.

Børn og unge

Giv ikke dette lægemiddel til **børn under 15 år**. Hvis du er fra 15 til 18 år, kan lægen overvåge dig mere nøje under behandlingen, da der mangler data for denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Suboxone

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Nogle lægemidler kan forstærke bivirkningerne ved Suboxone, disse kan være alvorlige. Du må ikke tage andre lægemidler, mens du tager Suboxone, uden først at tale med din læge, især:

- **Benzodiazepiner** (anvendes til at behandle angst eller søvnforstyrrelser), såsom diazepam, temazepam eller alprazolam. Samtidig anvendelse af Suboxone og beroligende lægemidler, såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler, øger risikoen for døsighed, vejrtrækningsbesvær (respirationsundertrykkelse), koma og kan være livstruende. På grund af dette må en samtidig anvendelse kun overvejes, når andre behandlingsmuligheder ikke er mulige.
Hvis din læge imidlertid ordinerer Suboxone sammen med beroligende lægemidler, skal dosis og varighed af den samtidige behandling begrænses af lægen.
Fortæl din læge om alle de beroligende lægemidler, du tager, og følg nøje lægens dosisanbefalinger. Det kan være en god idé at informere venner eller slægtninge om, at de skal være opmærksomme på de tegn og symptomer, der angives ovenfor. Kontakt lægen, hvis du oplever sådanne symptomer.
- Gabapentin eller pregabalin til behandling af epilepsi eller smerter, der skyldes nerveproblemer (neuropatiske smerter).
- **Andre lægemidler, der kan få dig til at føle dig søvnig, som** bruges til at behandle lidelser som angst, søvnløshed, kramper/krampeanfald, smerter. Disse typer lægemidler kan nedsætte din årvågenhed, og gøre det svært for dig at føre motorkøretøj og betjene maskiner. De kan også føre til, at centralnervesystemet undertrykkes, hvilket er meget alvorligt. Nedenfor vises en liste med eksempler på disse typer lægemidler:
 - Andre lægemidler, som indeholder opioider, såsom methadon, visse smertestillende midler og midler mod hoste.
 - Antidepressiva (bruges til at behandle depression), såsom isocarboxazid, phenelzin, selegilin, tranylcypromin og valproat, kan forstærke virkningen af dette lægemiddel.
 - Sederende H₁-receptorantagonister (bruges til at behandle allergiske reaktioner), såsom diphenhydramin og chlorphenamin.
 - Barbiturater (bruges til at fremkalde søvn eller berolige), såsom phenobarbital, secobarbital.
 - Beroligende midler (bruges til at fremkalde søvn eller berolige), såsom chloralhydrat.
- **Antidepressive lægemidler**, f.eks. moclobemid, tranylcypromin, citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin, duloxetin, venlafaxin, amitriptylin, doxepin og trimipramin. Disse lægemidler kan interagere med Suboxone, og du kan opleve symptomer som ufrivillige, rytmiske muskelsammentrækninger, herunder i de muskler, der styrer øjnenes bevægelser, rastløs uro, hallucinationer, koma, kraftig svedtendens, skælven, forstærkede reflekser, øget muskelspænding og kropstemperatur over 38 °C. Kontakt lægen, hvis du oplever sådanne symptomer.
- Clonidin (bruges til at behandle for højt blodtryk) kan forlænge virkningen af dette lægemiddel.

- Anti-retrovirale midler (bruges til at behandle hiv), såsom ritonavir, nelfinavir og indinavir, kan forstærke virkningen af dette lægemiddel.
- Visse antimykotika (bruges til at behandle svampeinfektioner), såsom ketoconazol, itraconazol og visse antibiotika, kan forlænge virkningen af dette lægemiddel.
- Nogle lægemidler kan nedsætte virkningen af Suboxone. Disse lægemidler omfatter lægemidler til at behandle epilepsi (såsom carbamazepin og phenytoin) og lægemidler til at behandle tuberkulose (rifampicin).
- Naltrexon og nalmefen (lægemidler, der bruges til at behandle afhængighed) kan forhindre de terapeutiske virkninger af Suboxone. De må ikke tages på samme tid som behandling med Suboxone, da du kan opleve pludselige langvarige og intense abstinenssymptomer.

Brug af Suboxone sammen med mad, drikke og alkohol

Du må ikke drikke alkohol, mens du bliver behandlet med dette lægemiddel. Alkohol kan øge døsigeden og kan øge risikoen for respirationssvigt, hvis det tages sammen med Suboxone. Du må ikke synke eller indtage mad eller nogen former for drikkevarer, før resoribletten er helt opløst.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel. Risikoen ved at bruge Suboxone til gravide kvinder er ukendt. Lægen vil beslutte, om din behandling skal fortsætte med et andet lægemiddel.

Hvis lægemidler som Suboxone indtages under graviditeten, især sidst i graviditeten, kan det medføre, at dit nyfødte barn fødes med abstinenssymptomer, herunder vejtrækningsproblemer. Disse kan fremkomme flere dage efter fødslen.

Du må ikke amme, mens du tager dette lægemiddel, da buprenorphin udskilles i brystmælken.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du må ikke føre motorkøretøj, cykle, betjene værktøj eller maskiner eller udføre farlige aktiviteter, **før du ved, hvordan du reagerer på dette lægemiddel**. Suboxone kan medføre døsiged, svimmelhed eller forstyrre din tankegang. Dette kan forekomme hyppigere i løbet af de første uger af behandlingen, eller når din dosis ændres, men det kan også forekomme, hvis du drikker alkohol eller tager andre beroligende lægemidler samtidig med, at du tager Suboxone.

Suboxone indeholder lactose og natrium.

Dette lægemiddel indeholder lactose. Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. resoriblet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Suboxone

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Din behandling bliver ordineret og overvåget af læger med erfaring i at behandle stofafhængighed.

Din læge vil fastlægge den dosis, der er bedst for dig. Under behandlingen kan lægen justere dosis afhængigt af din reaktion på behandlingen.

Start af behandlingen

Den anbefalede startdosis til voksne og unge over 15 år er normalt to Suboxone 2 mg/0,5 mg sublinguale resoribletter.

Denne dosis kan gentages op til 2 gange på dag 1, hvis du har behov for det.

Du bør kende til de klare tegn på abstinenser, før du tager din første dosis Suboxone. Lægen vil fortælle dig, hvornår du skal tage din første dosis.

- Påbegyndelse af behandling med Suboxone, mens **du er afhængig af heroin**

Hvis du er afhængig af heroin eller et korttidsvirkende opioid, skal du tage din første dosis, når der ses tegn på abstinenser, **dog mindst 6 timer efter, du sidst brugte opioider.**

- Påbegyndelse af behandling med Suboxone, mens **du er afhængig af methadon**

Hvis du har taget methadon eller et langtidsvirkende opioid, bør din methadondosis ideelt set reduceres til under 30 mg/dag, inden du påbegynder behandling med Suboxone. Den første dosis af Suboxone skal tages, når der ses tegn på abstinenser, **og mindst 24 timer efter, du sidst brugte methadon.**

Sådan skal du tage Suboxone

- Tag din dosis én gang om dagen ved at anbringe resoribletterne under tungen.
- Hold resoribletterne på plads under tungen, indtil de er **helt opløst**. Det kan tage 5-10 minutter.
- Lad være med at tygge eller sluge resoribletterne, da medicinen så ikke vil virke, og du kan få abstinenser.

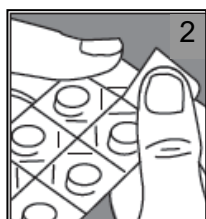
Lad være med at indtage mad eller drikkevarer, før resoribletterne er helt opløst.

Sådan tager du resoribletten ud af blisteren

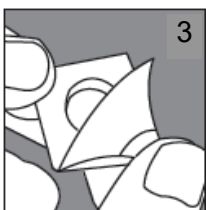
1



1 – Tryk ikke resoribletten gennem folien.



2 – Træk en enkelt blister af blisterpakningen ved at trække langs den perforerede linje.



3 – Tag fat i det hjørne, hvor forseglingen ikke klæber til folien, og træk folien på bagsiden tilbage, så resoribletten kan tages ud.

Hvis blisteren er beskadiget, skal resoribletten kasseres.

Dosisjustering og vedligeholdelsesbehandling:

I dagene efter du begynder behandlingen, kan din læge øge din dosis af Suboxone i henhold til dit behov. Hvis du mener, at virkningen af Suboxone er for kraftig eller for svag, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet. **Den maksimale daglige dosis er 24 mg buprenorphin.**

Efter en periode med vellykket behandling, kan du og lægen aftale en gradvis reduktion af dosen til en lavere vedligeholdelsesdosis.

Sådan holder du op med at tage behandlingen

Afhængigt af din tilstand, kan din dosis af Suboxone fortsat reduceres under nøje medicinsk overvågning, indtil lægemidlet evt. kan stoppes.

Du må ikke ændre behandlingen på nogen måde, eller stoppe behandlingen uden at aftale det med din behandlende læge.

Hvis du har taget for meget Suboxone

Hvis du eller en anden person tager for meget af dette lægemiddel, skal du straks tage på skadestuen eller hospitalet for at blive behandlet, da en **overdosis** af Suboxone kan forårsage alvorlige og livstruende vejrtrækningsproblemer.

Symptomerne på en overdosering kan omfatte en fornemmelse af søvnighed og manglende koordinationsevne med langsomme reflekser, sløret syn og/eller sløret tale. Du vil muligvis ikke være i stand til at tænke klart og vil evt. trække vejret meget langsommere end normalt.

Hvis du har glemt at tage Suboxone

Fortæl det til lægen så snart som muligt, hvis du har glemt at tage en dosis.

Hvis du holder op med at tage Suboxone

Lad være med på nogen måde at ændre eller stoppe behandlingen uden at have aftalt det med din læge, der behandler dig. **Pludseligt ophør med behandlingen kan medføre abstinenssymptomer.**

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det straks til lægen eller søg akut lægehjælp, hvis du får bivirkninger, såsom:

- hævelse af ansigt, læber, tunge eller hals, hvilket kan gøre det svært at synke eller trække vejret, kraftig nældefeber. Det kan være tegn på en livstruende allergisk reaktion.
- søvnighed og manglende koordinationsevne, sløret syn, sløret tale, du kan ikke tænke ordentligt eller klart, eller din vejrtrækning bliver meget langsommere end normalt.

Du skal også straks informere din læge, hvis du får bivirkninger, såsom:

- udpræget træthed, kløe, og din hud eller det hvide i øjnene bliver gult. Det kan være symptomer på leverskade.
- du ser eller hører ting, der ikke er der (hallucinationer).

Indberettede bivirkninger med Suboxone

<i>Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):</i>
Søvnløshed, forstoppelse, kvalme, overdreven svedtendens, hovedpine, abstinenssymptomer
<i>Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):</i>
Vægttab, hævede hænder og fødder, døsighed, angst, nervøsitet, prikkende fornemmelse, depression, nedsat seksualdrift, øget muskelspænding, unormale tanker, øget tåreflåd (øjne, der løber i vand) eller på anden måde ændret tåreflåd, sløret syn, rødmen, forhøjet blodtryk, migræne, næseflåd, ondt i halsen og smerter, når du synker, øget hoste, dårlig mave eller andet mavebesvær, diarré, unormal leverfunktion, luftafgang fra tarmen, opkastning, udslæt, kløe, nældefeber, smerte, ledsmerter, muskelsmerter, kramper i benene (muskelspasmer), problemer med at få og opretholde en erektion, unormal urin, mavesmerter, rygsmerter, svaghed, infektion, kulderystelser, brystmerter, feber, influenzalignende symptomer, generelt ubehag, utilsigtet tilskadekomst forårsaget af manglende årvågenhed eller koordinationsevne, mathed og svimmelhed.
<i>Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):</i>
Hævede lymfeknuder, ophidselse, rysten, unormale drømme, overdreven muskelaktivitet, personlighedsændring (følelse af ikke at være sig selv), lægemiddelfhængighed, hukommelsestab (amnesi), manglende interesse, overdreven følelse af velbehag, kramper (krampeanfald), taleforstyrrelse, små pupiller, vandladningsproblemer, betændelse eller infektion i øjet, hurtig eller langsom puls, lavt blodtryk, hjertebanken, hjerteanfald, snørende fornemmelse omkring brystkassen, kortåndethed, astma, gaben, smerte og sår i munden, misfarvning af tungen, akne, knuder i huden, hårtab, tør eller afskallende hud, betændelse i led, urinvejsinfektion, unormale blodprøveresultater, blod i urinen, unormal ejakulation, menstruationsproblemer eller gener fra skeden, nyresten, protein i urinen, smertefuld eller vanskelig vandladning, følsomhed over for varme og kulde, hedeslag, appetitløshed, fjendtlighedsfølelse.
<i>Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):</i>
Pludseligt opstået abstinenssyndrom forårsaget af for tidlig indtagelse af Suboxone efter brug af ulovlige opioider, abstinenssyndrom hos nyfødte, langsom eller vanskelig vejrtrækning, huller i tænderne, leverskade med eller uden gulsot, hallucinationer, hævelse af ansigt og svælg eller livstruende allergiske reaktioner, fald i blodtrykket, når du rejser dig fra siddende eller liggende stilling

Misbrug af dette lægemiddel ved injektion kan forårsage abstinenssymptomer, infektioner, andre hudreaktioner og leverproblemer, der kan være alvorlige (se Advarsler og forsigtighedsregler).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn og andre medlemmer i husstanden. **Det kan gøre alvorlig skade og være livsfarligt for personer, der tager lægemidlet ved et uheld eller med vilje, når det ikke er ordineret til dem.**

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen. Suboxone kan dog være et mål for personer, som misbruger receptpligtige lægemidler. Opbevar derfor dette lægemiddel på et sikkert sted for at beskytte det mod tyveri.

Opbevar blisteren på et sikkert sted.

Blisteren må aldrig åbnes på forhånd.

Tag ikke dette lægemiddel foran børn.

Kontakt straks en skadestue i tilfælde af utilsigtet indtagelse eller mistanke om indtagelse.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Suboxone indeholder:

- Aktive stoffer: buprenorphin og naloxon.
Hver 2 mg/0,5 mg sublingual resoriblet indeholder 2 mg buprenorphin (som hydrochlorid) og 0,5 mg naloxon (som hydrochloriddihydrat).
Hver 8 mg/2 mg sublingual resoriblet indeholder 8 mg buprenorphin (som hydrochlorid) og 2 mg naloxon (som hydrochloriddihydrat).
Hver 16 mg/4 mg sublingual resoriblet indeholder 16 mg buprenorphin (som hydrochlorid) og 4 mg naloxon (som hydrochloriddihydrat).
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat, mannitol, majsstivelse, povidon K30, vandfri citronsyre, natriumcitrat, magnesiumstearat, acesulfamkalium og naturlig citron- og limesmag.

Udseende og pakningsstørrelser

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublinguale resoribletter er hvide heksagonale bikonvekse resoribletter på 6,5 mm, præget med "N2" på den ene side.

Suboxone 8 mg/2 mg sublinguale resoribletter er hvide heksagonale bikonvekse resoribletter på 11 mm, præget med "N8" på den ene side.

Suboxone 16 mg/4 mg sublinguale resoribletter er hvide runde bikonvekse resoribletter på 10,5 mm, præget med "N16" på den ene side.

Pakket i pakninger med 7 og 28 resoribletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indivior Europe Limited

27 Windsor Place

Dublin 2

D02 DK44

Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Indivior Europe Limited

Tél/Tel: 0800 780 41

e-mail: PatientSafetyRow@indivior.com

Lietuva

Indivior Europe Limited

Tel: 88003079

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

България

Indivior Europe Limited

Luxembourg/Luxemburg

Indivior Europe Limited

Тел.: 00800 110 4104
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Česká republika

Indivior Europe Limited
Tel: 800 143 737
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Danmark

Indivior Europe Limited
Tlf.: 80826653
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Deutschland

Indivior Europe Limited
Tel: 0 800 181 3799
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Eesti

Indivior Europe Limited
Tel: 8000041004
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Ελλάδα

Indivior Europe Limited
Τηλ: 800 206 281 901
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

España

Indivior Europe Limited
Tel: 900 978 095
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

France

Indivior Europe Limited
Tél: 0800 909 972
e-mail: PatientSafetyFrance@indivior.com

Hrvatska

Indivior Europe Limited
Tel: 0800 222 899
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Ireland

Indivior Europe Limited
Tel: 1800554156
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Ísland

Indivior Europe Limited
Sími: 8009875
Netfang: PatientSafetyRoW@indivior.com

Italia

Indivior Europe Limited
Tel: 800 789 822
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Tél/Tel: 800 245 43
e-mail: PatientSafetyRow@indivior.com

Magyarország

Indivior Europe Limited
Tel.: 6800 19301
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Malta

Indivior Europe Limited
Tel: 80062185
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Nederland

Indivior Europe Limited
Tel: 0800 022 87 83
e-mail: PatientSafetyRow@indivior.com

Norge

Indivior Europe Limited
Tlf: 80016773
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Österreich

Indivior Europe Limited
Tel: 800 296551
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Polska

Indivior Europe Limited
Tel.: 0800 411 1237
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Portugal

Indivior Europe Limited
Tel: 800 841 042
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

România

Indivior Europe Limited
Tel: 800 477 029
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Slovenija

Indivior Europe Limited
Tel: 080080715
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Slovenská republika

Indivior Europe Limited
Tel: 800110286
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Suomi/Finland

Indivior Europe Limited
Puh/Tel: 0800417489
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Κύπρος

Indivior Europe Limited

Τηλ: 80091515

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Sverige

Indivior Europe Limited

Tel: 020791680

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Latvija

Indivior Europe Limited

Tel: 800 05612

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned ÅÅÅÅ}.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingualfilm

Suboxone 4 mg/1 mg sublingualfilm

Suboxone 8 mg/2 mg sublingualfilm

Suboxone 12 mg/3 mg sublingualfilm

buprenorphin/naloxon
(buprenorphine/naloxone)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Suboxone
3. Sådan skal du tage Suboxone
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Suboxone anvendes til at behandle **afhængighed af opioider (narkotika) såsom heroin eller morfin hos patienter, som** har indvilliget i at blive behandlet for deres afhængighed.

Suboxone anvendes til **voksne og unge over 15 år**, som også får medicinsk, social og psykologisk hjælp.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Suboxone

Tag ikke Suboxone:

- hvis du er **allergisk** over for **buprenorphin, naloxon** eller et af de øvrige indholdsstoffer i Suboxone (angivet i punkt 6),
- hvis du har **alvorlige vejrtrækningsproblemer**,
- hvis du har **alvorlige leverproblemer**,
- hvis du er **beruset af alkohol** eller oplever rysten, svedeture, angst, forvirring eller hallucinationer forårsaget af alkohol,
- hvis du **tager naltrexon** eller **nalmefen** til behandling af alkohol- eller opioidaafhængighed.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Suboxone, hvis du har:

- astma eller andre vejrtrækningsproblemer
- leverproblemer, såsom hepatitis
- lavt blodtryk
- nylige kvæstelser i hovedet eller en hjernesygdom

- vandladningsbesvær (særligt forbundet med forstørret blærehalskirtel (prostata) hos mænd)
- nyresygdom
- problemer med skjoldbruskkirtlen
- forstyrrelser i binyrebarkfunktionen (f.eks. Addisons sygdom)
- depression eller andre tilstande, der behandles med antidepressive midler. Brug af disse lægemidler sammen med Suboxone kan medføre serotonin syndrom, der er en potentielt livstruende tilstand (se ”Brug af anden medicin sammen med Suboxone”).

Vigtige ting, du skal være opmærksom på:

- Kontakt straks en skadestue i tilfælde af utilsigtet indtagelse eller mistanke om indtagelse.
- **Yderligere kontrol**
Hvis du er over 65 år kan lægen vælge at overvåge dig nøjere.
- **Forkert brug og misbrug**
Dette lægemiddel kan være et mål for personer, som misbruger receptpligtige lægemidler, og det skal derfor opbevares på et sikkert sted for at forhindre tyveri (se punkt 5). **Giv ikke lægemidlet til andre. Det kan medføre dødsfald eller på anden måde være skadeligt for dem.**
- **Vejrtrækningsproblemer**
Nogle personer er døde, da de ikke var i stand til at trække vejret (respirationssvigt), fordi de misbrugte buprenorphin eller tog det i kombination med andre hæmmere af centralnervesystemet, såsom alkohol, benzodiazepiner (beroligende midler) eller andre opioider.

Dette lægemiddel kan forårsage svær og muligvis dødelig undertrykkelse af vejrtrækningen (nedsat evne til at trække vejret) hos børn og ikke-afhængige personer, som tager lægemidlet ved en fejltagelse eller med overlæg.
- **Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser**
Suboxone kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser, såsom søvnapnø (pauser i vejrtrækningen under søvn) og søvnrelateret hypoksæmi (lavt iltniveau i blodet). Symptomerne kan omfatte pauser i vejrtrækningen under søvn, natlige opvågninger på grund af åndenød, problemer med at sove igennem eller overdreven døsighed i løbet af dagen. Kontakt din læge, hvis du eller en anden person observerer disse symptomer. Din læge kan overveje at nedsætte din dosis.
- **Afhængighed**
Dette lægemiddel kan forårsage afhængighed.
- **Abstinenssymptomer**
Dette lægemiddel kan fremkalde opioide abstinenssymptomer, hvis du tager det for hurtigt, efter du har taget opioider. Der skal gå mindst 6 timer, efter du har brugt et korttidsvirkende opioid (f.eks. morfin, heroin) eller mindst 24 timer efter, du har brugt et langtidsvirkende opioid, såsom methadon.

Dette lægemiddel kan også fremkalde abstinenssymptomer, hvis du pludseligt holder op med at tage det. Se punkt 3 Ophør af behandlingen.
- **Leverskade**
Der er rapporteret om leverskader efter indtagelse af Suboxone, særligt hvis lægemidlet bruges forkert. Dette kan også skyldes virusinfektioner (f.eks. kronisk hepatitis C), alkoholmisbrug, anoreksi eller brug af andre lægemidler, der kan skade leveren (se punkt 4). **Din læge kan tage regelmæssige blodprøver for at overvåge din levers tilstand. Tal med lægen, hvis du har nogle former for leverproblemer, før du starter behandlingen med Suboxone.**

- **Blodtryk**
Dette lægemiddel kan forårsage, at dit blodtryk falder pludseligt, så du føler dig svimmel, hvis du rejser dig hurtigt op, efter at du har siddet eller ligget ned.
- **Diagnosticering af ikke relaterede sygdomstilstande**

Dette lægemiddel kan maskere smertesymptomer, der kunne hjælpe med at diagnosticere nogle sygdomme. Du skal fortælle lægen, at du tager dette lægemiddel.

Børn og unge

Giv ikke dette lægemiddel til **børn under 15 år**. Hvis du er fra 15 til 18 år, kan lægen overvåge dig mere nøje under behandlingen, da der mangler data for denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Suboxone

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Nogle lægemidler kan forstærke bivirkningerne ved Suboxone, og disse kan være alvorlige. Du må ikke tage andre lægemidler, mens du tager Suboxone, uden først at tale med din læge, især:

- **Benzodiazepiner** (anvendes til at behandle angst eller søvnforstyrrelser), såsom diazepam, temazepam eller alprazolam. Samtidig anvendelse af Suboxone og beroligende lægemidler, såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler, øger risikoen for døsighed, vejrtrækningsbesvær (respirationsundertrykkelse), koma og kan være livstruende. På grund af dette må en samtidig anvendelse kun overvejes, når andre behandlingsmuligheder ikke er mulige.
Hvis din læge imidlertid ordinerer Suboxone sammen med beroligende lægemidler, skal dosis og varighed af den samtidige behandling begrænses af lægen.
Fortæl din læge om alle de beroligende lægemidler, du tager, og følg nøje lægens dosisanbefalinger. Det kan være en god idé at informere venner eller slægtninge om, at de skal være opmærksomme på de tegn og symptomer, der angives ovenfor. Kontakt lægen, hvis du oplever sådanne symptomer.
- Gabapentin eller pregabalin til behandling af epilepsi eller smerter, der skyldes nerveproblemer (neuropatiske smerter).
- **Andre lægemidler, der kan få dig til at føle dig søvnig, som** bruges til at behandle lidelser som angst, søvnløshed, kramper/krampeanfald, smerter. Disse typer lægemidler kan nedsætte din årvågenhed, og gøre det svært for dig at føre motorkøretøj og betjene maskiner. De kan også føre til, at centralnervesystemet undertrykkes, hvilket er meget alvorligt. Nedenfor vises en liste med eksempler på disse typer lægemidler:
 - Andre lægemidler, som indeholder opioider, såsom methadon, visse smertestillende midler og midler mod hoste.
 - Antidepressiva (bruges til at behandle depression), såsom isocarboxazid, phenelzin, selegilin, tranylcypromin og valproat, kan forstærke virkningen af dette lægemiddel.
 - Sederende H1-receptorantagonister (bruges til at behandle allergiske reaktioner), såsom diphenhydramin og chlorphenamin.
 - Barbiturater (bruges til at fremkalde søvn eller berolige), såsom phenobarbital, secobarbital.
 - Beroligende midler (bruges til at fremkalde søvn eller berolige), såsom chloralhydrat.
- **Antidepressive lægemidler**, f.eks. moclobemid, tranylcypromin, citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin, duloxetin, venlafaxin, amitriptylin, doxepin og trimipramin. Disse lægemidler kan interagere med Suboxone, og du kan opleve symptomer som ufrivillige, rytmiske muskelsammentrækninger, herunder i de muskler, der styrer øjnenes bevægelser, rastløs uro, hallucinationer, koma, kraftig svedtendens, skælven, forstærkede

reflekser, øget muskelspænding og kropstemperatur over 38 °C. Kontakt lægen, hvis du oplever sådanne symptomer.

- Clonidin (bruges til at behandle for højt blodtryk) kan forlænge virkningen af dette lægemiddel.
- Anti-retrovirale midler (bruges til at behandle hiv), såsom ritonavir, nelfinavir og indinavir, kan forstærke virkningen af dette lægemiddel.
- Visse antimykotika (bruges til at behandle svampeinfektioner), såsom ketoconazol, itraconazol og visse antibiotika, kan forlænge virkningen af dette lægemiddel.
- Nogle lægemidler kan nedsætte virkningen af Suboxone. Disse lægemidler omfatter lægemidler til at behandle epilepsi (såsom carbamazepin og phenytoin) og lægemidler til at behandle tuberkulose (rifampicin).
- Naltrexon og nalmefen (lægemidler, der bruges til at behandle afhængighed) kan forhindre de terapeutiske virkninger af Suboxone. De må ikke tages på samme tid som behandling med Suboxone, da du kan opleve pludselige langvarige og intense abstinenssymptomer.

Brug af Suboxone sammen med mad, drikke og alkohol

Du må ikke drikke alkohol, mens du bliver behandlet med dette lægemiddel. Alkohol kan øge døsigheden og kan øge risikoen for respirationssvigt, hvis det tages sammen med Suboxone. Du må ikke synke eller indtage mad eller nogen former for drikkevarer, før filmen er helt opløst.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Tal med lægen, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid. Risikoen ved at bruge Suboxone til gravide kvinder er ukendt. Lægen vil beslutte, om din behandling skal fortsætte med et andet lægemiddel.

Hvis lægemidler som Suboxone indtages under graviditeten, især sidst i graviditeten, kan det medføre, at dit nyfødte barn fødes med abstinenssymptomer, herunder vejrtrækningsproblemer. Disse kan fremkomme flere dage efter fødslen.

Du må ikke amme, mens du tager dette lægemiddel, da buprenorphin udskilles i brystmælken.

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du må ikke føre motorkøretøj, cykle, betjene værktøj eller maskiner eller udføre farlige aktiviteter, **før du ved, hvordan du reagerer på dette lægemiddel.** Suboxone kan medføre døsighed, svimmelhed eller forstyrre din tankegang. Dette kan forekomme hyppigere i løbet af de første uger af behandlingen, eller når din dosis ændres, men det kan også forekomme, hvis du drikker alkohol eller tager andre beroligende lægemidler samtidig med, at du tager Suboxone.

Suboxone indeholder maltitol, sunset yellow (E 110) og natrium.

Suboxone indeholder flydende maltitol. Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Suboxone indeholder sunset yellow (E 110), der kan medføre allergiske reaktioner.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. film, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

3. Sådan skal du tage Suboxone

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Din behandling bliver ordineret og overvåget af læger med erfaring i at behandle stofafhængighed.

Din læge vil fastlægge den dosis, der er bedst for dig. Under behandlingen kan lægen justere dosis afhængigt af din reaktion på behandlingen.

Start af behandlingen

Den anbefalede startdosis til voksne og unge over 15 år er normalt to Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingualfilm eller én Suboxone 4 mg/1 mg sublingualfilm.

Denne dosis kan gentages op til 2 gange på dag 1, hvis du har behov for det.

Du bør kende til de klare tegn på abstinenser, før du tager din første dosis Suboxone. Lægen vil fortælle dig, hvornår du skal tage din første dosis.

- Påbegyndelse af behandling med Suboxone, mens **du er afhængig af heroin**

Hvis du er afhængig af heroin eller et korttidsvirkende opioid, skal du tage din første dosis, når der ses tegn på abstinenser, **dog mindst 6 timer efter, du sidst brugte opioider.**

- Påbegyndelse af behandling med Suboxone, mens **du er afhængig af methadon**

Hvis du har taget methadon eller et langtidsvirkende opioid, bør din methadondosis ideelt set reduceres til under 30 mg/dag, inden du påbegynder behandling med Suboxone. Den første dosis af Suboxone skal tages, når der ses tegn på abstinenser, **og mindst 24 timer efter, du sidst brugte methadon.**

Dosisjustering og vedligeholdelsesbehandling: I dagene efter du begynder behandlingen, kan din læge øge din dosis af Suboxone i henhold til dit behov. Hvis du mener, at virkningen af Suboxone er for kraftig eller for svag, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet. **Den maksimale daglige dosis er 24 mg buprenorphin.**

Efter en periode med vellykket behandling, kan du og lægen aftale en gradvis reduktion af dosen til en lavere vedligeholdelsesdosis.

Sådan tager du Suboxone

- Tag din dosis en gang dagligt på ca. samme tidspunkt.
- Du rådes til at fugte munden, før du tager filmen.
- Placer sublingualfilmen under tungen (sublingual anvendelse) eller indvendigt i kinden (bukkal anvendelse) i henhold til lægens anvisning. Sørg for, at filmene ikke overlapper.
- Hold filmene på plads under tungen eller indvendigt i kinden, indtil de er **helt opløst.**
- **Du må ikke tygge eller sluge** filmen, da lægemidlet ikke vil virke, og du kan få abstinenssymptomer.
- Lad være med at indtage mad eller drikkevarer, før filmen er helt opløst.
- Du må ikke dele filmen eller opdele den i mindre doser.

Sådan fjerner du filmen fra brevet

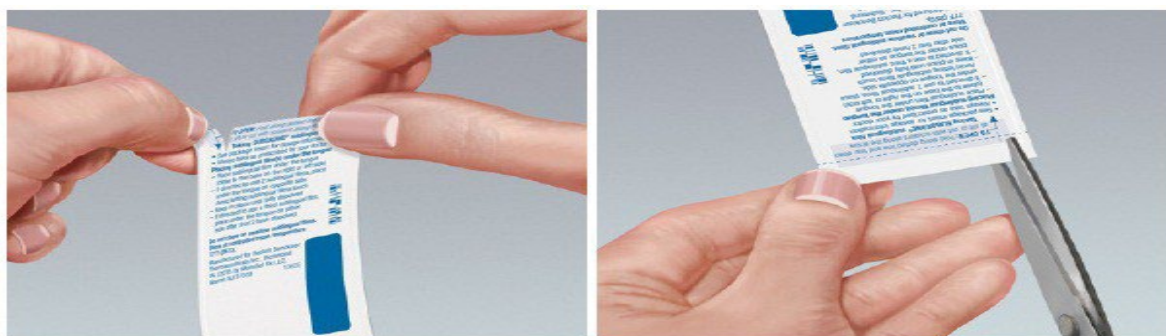
Hver Suboxone film leveres i et forseglede børnesikret brev. Brevet må ikke åbnes, før du er klar til at bruge filmen.

Du åbner brevet ved at lokalisere den stiplede linje øverst på brevet og folde kanten af brevet langs den stiplede linje (se figur 1).



Figur 1

- Når du folder brevet langs den stiplede linje, kan du se et indhak i brevets fold, og herfra kan du afrive kanten i pilens retning.
- Du kan også klippe langs pilen med en saks for at åbne brevet (se figur 2).



Figur 2

Hvis brevet er beskadiget, skal filmen kasseres.

Sådan placerer du en film under tungen (sublingual anvendelse):

Drik vand for at fugte munden først. Dette hjælper med nemmere at opløse filmen. Dernæst holdes en film mellem to fingre i yderkanterne, og filmen placeres under tungen, nær ved roden på venstre eller højre side (se figur 3).



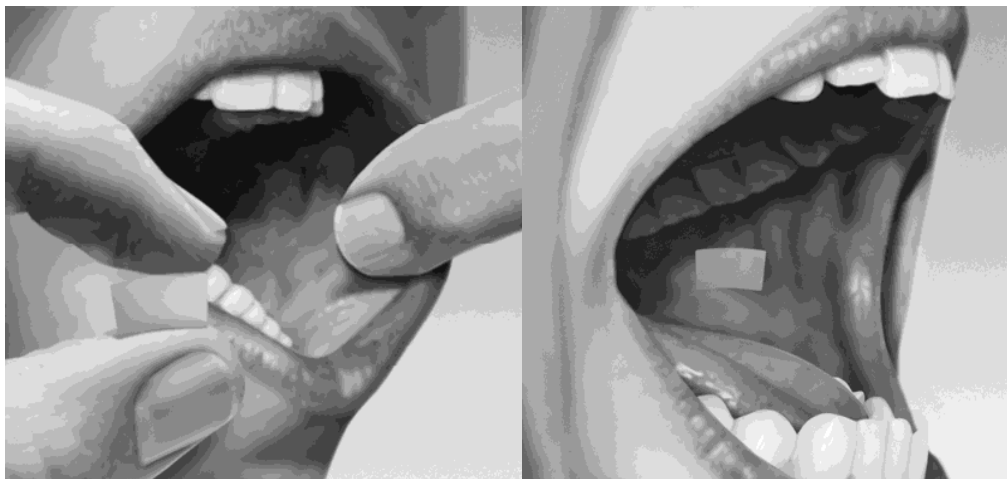
Figur 3

Hvis din læge fortæller dig, at du skal tage 2 film på en gang, skal du placere den anden film under

tungen på den modsatte side. Sørg for, at filmene ikke overlapper
Hvis lægen fortæller dig, at du skal tage en tredje film, skal du placere den under tungen på en af siderne, efter de første 2 film er blevet opløst.

Sådan placerer du en film indvendigt på kinden (bukkal administration):

Drik vand for at fugte munden. Hold filmen mellem to fingre i yderkanterne, og placer en film indvendigt i din højre eller venstre kind (se figur 4).



Figur 4

Hvis din læge fortæller dig, at du skal tage 2 film på en gang, skal du placere den anden film indvendigt i den anden kind. Dette vil sikre, at filmene ikke overlapper. Hvis lægen fortæller dig, at du skal tage en tredje film, skal du placere den indvendigt i den højre eller venstre kind, efter de første 2 film er blevet opløst.

Hvis du har taget for meget Suboxone

Søg akut lægehjælp, hvis du eller en anden person tager for meget af dette lægemiddel.
En overdosering af Suboxone kan forårsage alvorlige og livsfarlige vejrtrækningsproblemer.

Symptomerne på en overdosering kan omfatte en fornemmelse af søvnighed og manglende koordinationsevne med langsomme reflekser, sløret syn og/eller sløret tale. Du vil muligvis ikke være i stand til at tænke klart og vil evt. trække vejret meget langsommere end normalt.

Hvis du har glemt at tage Suboxone

Fortæl det til lægen så snart som muligt, hvis du har glemt at tage en dosis.

Hvis du holder op med at tage Suboxone

Hvis du pludseligt holder op med at tage behandlingen, kan det medføre abstinenssymptomer.

Afhængigt af din tilstand, kan din dosis af Suboxone fortsat reduceres under nøje medicinsk overvågning, indtil lægemidlet evt. kan stoppes. Du må ikke ændre behandlingen på nogen måde, eller stoppe behandlingen uden at aftale det med din behandlende læge.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det straks til lægen eller søg akut lægehjælp, hvis du får bivirkninger, såsom:

- hævelse af ansigt, læber, tunge eller hals, hvilket kan gøre det svært at synke eller trække vejret, kraftig nældefeber. Det kan være tegn på en livstruende allergisk reaktion.
- søvnighed og manglende koordinationsevne, sløret syn, sløret tale, du kan ikke tænke ordentligt eller klart, eller din vejrtrækning bliver meget langsommere end normalt.
- udpræget træthed, kløe, og din hud eller det hvide i øjnene bliver gult. Det kan være symptomer på leverskade.
- du ser eller hører ting, der ikke er der (hallucinationer).

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):
Søvnløshed (insomni), forstoppelse, kvalme, overdreven svedtendens, hovedpine, abstinenssymptomer.
Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):
Vægttab, hævede hænder og fødder, døsighed, angst, nervøsitet, prikkende fornemmelse, depression, nedsat seksualdrift, øget muskelspænding, unormale tanker, øget tåreflåd (øjne, der løber i vand) eller på anden måde ændret tåreflåd, rødmen, forhøjet blodtryk, migræne, næseflåd, ondt i halsen og smerter, når du synker, øget hoste, dårlig mave eller andet mavebesvær, diarré, rødme i munden, unormal leverfunktion, luftafgang fra tarmen, opkastning, udslæt, kløe, nældefeber, smerter, ledsmerter, muskelsmerter, kramper i benene (muskelspasmer), problemer med at få og opretholde en erektion, unormal urin, mavesmerter, rygsmerter, svaghed, infektion, kulderystelser, brystmerter, feber, influenzalignende symptomer, generelt ubehag, utilsigtet tilskadekomst forårsaget af manglende årvågenhed eller koordinationsevne, mathed, svimmelhed.
Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):
Hævede lymfeknuder, ophidselse, rysten, unormale drømme, overdreven muskelaktivitet, personlighedsændring (følelse af ikke at være sig selv), lægemiddelfhængighed, hukommelsestab (amnesi), manglende interesse, forstyrret opmærksomhed, overdreven følelse af velbehag, kramper (krampeanfald), taleforstyrrelser, små pupiller, vandladningsproblemer, sløret syn, betændelse eller infektion i øjet, hurtig eller langsom puls, lavt blodtryk, hjertebanken, hjerteanfald, snørende fornemmelse omkring brystkassen, kortåndethed, astma, gaben, mundproblemer (sår, vabler, følelsesløshed, prikkende fornemmelse, hævelse eller smerter), misfarvning af tungen eller smerter, akne, knuder i huden, hårtab, tør eller afskallende hud, betændelse i led, urinvejsinfektion, unormale blodprøveresultater, blod i urinen, unormal ejakulation, menstruationsproblemer eller gener fra skeden, nyresten, protein i urinen, smertefuld eller vanskelig vandladning, følsomhed over for varme og kulde, hedeslag, allergisk reaktion, appetitløshed, fjendtlighedsfølelse, forgiftning.
Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):
Pludseligt opstået abstinenssyndrom forårsaget af for tidlig indtagelse af Suboxone efter brug af ulovlige opioider, abstinenssyndrom hos nyfødte, langsom eller vanskelig vejrtrækning, huller i tænderne, leverskade med eller uden gulsot, hallucinationer, hævelse af ansigt og hals eller livstruende allergiske reaktioner, fald i blodtrykket, når du rejser dig fra siddende eller liggende stilling, hvilket gør dig svimmel, irritation eller betændelse i munden, herunder under tungen.

Misbrug af dette lægemiddel ved injektion kan forårsage abstinenssymptomer, infektioner, andre hudreaktioner og leverproblemer, der kan være alvorlige (se Advarsler og forsigtighedsregler).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn og andre medlemmer i husstanden. **Det kan gøre alvorlig skade og være livsfarligt for personer, der tager lægemidlet ved et uheld eller med vilje, når det ikke er ordineret til dem.**

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og brevet. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Suboxone kan være et mål for personer, som misbruger receptpligtige lægemidler. Opbevar dette lægemiddel på et sikkert sted for at beskytte det mod tyveri.

Opbevar brevet på et sikkert sted.

Brevet må aldrig åbnes på forhånd.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Suboxone indeholder:

- Aktive stoffer: buprenorphin og naloxon.
Hver 2 mg/0,5 mg film indeholder 2 mg buprenorphin (som hydrochlorid) og 0,5 mg naloxon (som hydrochloriddihydrat).
Hver 4 mg/1 mg film indeholder 4 mg buprenorphin (som hydrochlorid) og 1 mg naloxon (som hydrochloriddihydrat).
Hver 8 mg/2 mg film indeholder 8 mg buprenorphin (som hydrochlorid) og 2 mg naloxon (som hydrochloriddihydrat).
Hver 12 mg/3 mg film indeholder 12 mg buprenorphin (som hydrochlorid) og 3 mg naloxon (som hydrochloriddihydrat).
- Øvrige indholdsstoffer: macrogol, flydende maltitol, naturlig limesmag, hypromellose, citronsyre, acesulfamkalium, natriumcitrat, sunset yellow (E 110) og hvidt blæk.

Udseende og pakningsstørrelser

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingualfilm er orange firkantede film med nominelle dimensioner på 22,0 mm × 12,8 mm, præget med 'N2' i hvidt blæk.

Suboxone 4 mg/1 mg sublingualfilm er orange firkantede film med nominelle dimensioner på 22,0 mm × 25,6 mm, præget med 'N4' i hvidt blæk.

Suboxone 8 mg/2 mg sublingualfilm er orange firkantede film med nominelle dimensioner på 22,0 mm × 12,8 mm, præget med 'N8' i hvidt blæk.

Suboxone 12 mg/3 mg sublingualfilm er orange firkantede film med nominelle dimensioner på 22,0 mm × 19,2 mm, præget med 'N12' i hvidt blæk.

Filmene er pakket i individuelle breve.

Pakningsstørrelser: æsker, der indeholder 7 × 1, 14 × 1 og 28 × 1 film.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44

Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Indivior Europe Limited
Tél/Tel: 0800 780 41
e-mail: PatientSafetyRow@indivior.com

България

Indivior Europe Limited
Тел.: 00800 110 4104
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Česká republika

Indivior Europe Limited
Tel: 800 143 737
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Danmark

Indivior Europe Limited
Tlf.: 80826653
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Deutschland

Indivior Europe Limited
Tel: 0 800 181 3799
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Eesti

Indivior Europe Limited
Tel: 8000041004
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Ελλάδα

Indivior Europe Limited
Τηλ: 800 206 281 901
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

España

Indivior Europe Limited
Tel: 900 978 095
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

France

Indivior Europe Limited
Tél: 0800 909 972
e-mail: PatientSafetyFrance@indivior.com

Hrvatska

Indivior Europe Limited
Tel: 0800 222 899
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Lietuva

Indivior Europe Limited
Tel: 88003079
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Luxembourg/Luxemburg

Indivior Europe Limited
Tél/Tel: 800 245 43
e-mail: PatientSafetyRow@indivior.com

Magyarország

Indivior Europe Limited
Tel.: 6800 19301
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Malta

Indivior Europe Limited
Tel: 80062185
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Nederland

Indivior Europe Limited
Tel: 0800 022 87 83
e-mail: PatientSafetyRow@indivior.com

Norge

Indivior Europe Limited
Tlf: 80016773
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Österreich

Indivior Europe Limited
Tel: 800 296551
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Polska

Indivior Europe Limited
Tel.: 0800 411 1237
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Portugal

Indivior Europe Limited
Tel: 800 841 042
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

România

Indivior Europe Limited
Tel: 800 477 029
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Ireland

Indivior Europe Limited
Tel: 1800554156
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Ísland

Indivior Europe Limited
Sími: 8009875
Netfang: PatientSafetyRoW@indivior.com

Italia

Indivior Europe Limited
Tel: 800 789 822
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Κύπρος

Indivior Europe Limited
Τηλ: 80091515
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Latvija

Indivior Europe Limited
Tel: 800 05612
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Slovenija

Indivior Europe Limited
Tel: 080080715
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Slovenská republika

Indivior Europe Limited
Tel: 800110286
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Suomi/Finland

Indivior Europe Limited
Puh/Tel: 0800417489
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Sverige

Indivior Europe Limited
Tel: 020791680
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned ÅÅÅÅ}.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG IV
VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF
BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for buprenorfin/naloxon er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

På baggrund af de foreliggende data om interaktion mellem opioider og gabapentinoider fra litteraturen, på baggrund af en plausibel virkningsmekanisme og under hensyntagen til de eksisterende advarsler i produktinformation for andre opioidholdige produkter er det PRAC's opfattelse, at en årsagssammenhæng mellem buprenorfin/naloxon og interaktion med gabapentinoider i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC har konkluderet, at produktinformationen for produkter indeholdende buprenorfin/naloxon skal ændres i overensstemmelse hermed.

På baggrund af de foreliggende data om dental caries fra litteraturen og spontane rapporter, herunder i visse tilfælde en tæt tidsmæssig sammenhæng, og på baggrund af en plausibel virkningsmekanisme er det PRAC's opfattelse, at en årsagssammenhæng mellem buprenorfin/naloxon og dental caries i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC har konkluderet, at produktinformationen for produkter indeholdende buprenorfin/naloxon skal ændres i overensstemmelse hermed.

På baggrund af de foreliggende data om pædiatrisk intoksikation og dødelige udfald fra litteraturen og spontane rapporter og på baggrund af en plausibel virkningsmekanisme er det PRAC's opfattelse, at en årsagssammenhæng mellem buprenorfin/naloxon og pædiatrisk intoksikation og dødelige udfald i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC har konkluderet, at indlægssedlen til produkter indeholdende buprenorfin/naloxon skal ændres i overensstemmelse hermed.

CHMP har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i de overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for buprenorfin/naloxon er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende buprenorfin/naloxon forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.