

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Suboxone 2 mg/0,5 mg compresse sublinguali
Suboxone 8 mg/2 mg compresse sublinguali
Suboxone 16 mg/4 mg compresse sublinguali

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Suboxone 2 mg/0,5 mg compresse sublinguali

Ogni compressa sublinguale contiene 2 mg di buprenorfina (come cloridrato) e 0,5 mg di naloxone (come cloridrato diidrato).

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa sublinguale contiene 42 mg di lattosio (come monoidrato)
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Suboxone 8 mg/2 mg compresse sublinguali

Ogni compressa sublinguale contiene 8 mg di buprenorfina (come cloridrato) e 2 mg di naloxone (come cloridrato diidrato).

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa sublinguale contiene 168 mg di lattosio (come monoidrato)
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Suboxone 16 mg/4 mg compresse sublinguali

Ogni compressa sublinguale contiene 16 mg di buprenorfina (come cloridrato) e 4 mg di naloxone (come cloridrato diidrato).

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa sublinguale contiene 156,64 mg di lattosio (come monoidrato)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa sublinguale

Suboxone 2 mg/0,5 mg compresse sublinguali

Comprese biconvesse esagonali di colore bianco di 6,5 mm, con "N2" impresso su un lato.

Suboxone 8 mg/2 mg compresse sublinguali

Comprese biconvesse esagonali di colore bianco di 11 mm, con "N8" impresso su un lato.

Suboxone 16 mg/4 mg compresse sublinguali

Comprese biconvesse rotonde di colore bianco di 10,5 mm, con "N16" impresso su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sostitutivo per la dipendenza da oppioidi, nell'ambito di un trattamento medico, sociale e psicologico. L'obiettivo del componente naloxone è scoraggiare l'uso improprio per via endovenosa. Suboxone è indicato in adulti e adolescenti di età superiore ai 15 anni che abbiano accettato di essere trattati per la loro dipendenza.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve avvenire sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della dipendenza da oppioidi.

Precauzioni da prendere prima dell'induzione

Prima di iniziare il trattamento, occorre prendere in considerazione il tipo di dipendenza da oppioidi (ovvero, oppioide a lunga o breve durata d'azione), il tempo trascorso dall'ultimo consumo di oppioidi e il grado di dipendenza dagli oppioidi. Al fine di evitare la precipitazione dei sintomi di astinenza, l'induzione con buprenorfina/naloxone o con sola buprenorfina deve essere intrapresa solo in presenza di sintomi chiari e oggettivi di astinenza (dimostrati ad esempio da un punteggio indicante un'astinenza da lieve a moderata secondo la scala clinica per l'astinenza da oppioidi (*Clinical Opioid Withdrawal Scale*, COWS) validata).

- Nei pazienti dipendenti da eroina o da oppioidi a breve durata d'azione, la prima dose di buprenorfina/naloxone deve essere assunta alla comparsa dei primi segni di astinenza, ma non prima che siano trascorse almeno 6 ore dall'ultima assunzione di oppioidi da parte del paziente.
- Per i pazienti ai quali viene somministrato metadone, la dose di metadone deve essere ridotta fino a un massimo di 30 mg/die prima di iniziare la terapia con buprenorfina/naloxone. Occorre considerare la lunga emivita del metadone quando si inizia la terapia con buprenorfina/naloxone. La prima dose di buprenorfina/naloxone deve essere assunta solo alla comparsa dei primi segni d'astinenza, ma non prima che siano trascorse almeno 24 ore dall'ultima assunzione di metadone da parte del paziente. Buprenorfina può causare la precipitazione dei sintomi di astinenza in pazienti con dipendenza da metadone.

Posologia

Terapia iniziale (induzione)

La dose iniziale raccomandata negli adulti e negli adolescenti di età superiore ai 15 anni è di 4 mg/1 mg e può essere ripetuta fino a una dose massima di 12 mg/3 mg il giorno 1 al fine di ridurre al minimo inutili sintomi di astinenza e di mantenere il paziente in trattamento.

Durante l'inizio del trattamento, si raccomanda la supervisione giornaliera della somministrazione per assicurare il corretto posizionamento sublinguale della dose e per osservare la risposta del paziente al trattamento, come guida a un'efficace titolazione della dose secondo l'effetto clinico.

Stabilizzazione del dosaggio e terapia di mantenimento

In seguito all'induzione del trattamento del giorno 1, il paziente deve essere rapidamente stabilizzato a una dose di mantenimento adeguata, mediante titolazione per raggiungere una dose che mantenga il paziente in trattamento e che sopprima gli effetti di astinenza da oppioidi, sulla base di una nuova valutazione dello stato clinico e psicologico del paziente. Non deve essere superata la dose giornaliera massima di 24 mg di buprenorfina.

Somministrazione a giorni alterni

Una volta raggiunta una stabilizzazione soddisfacente è possibile diminuire la frequenza della somministrazione di Suboxone adottando un regime a giorni alterni corrispondente al doppio della dose giornaliera titolata su base individuale. Ad esempio, a un paziente stabilizzato alla somministrazione di una dose giornaliera di 8 mg/2 mg possono essere somministrati 16 mg/4 mg a giorni alterni, senza alcuna somministrazione nei giorni interposti. In alcuni pazienti, dopo il raggiungimento di una stabilizzazione soddisfacente, è possibile diminuire la frequenza della somministrazione di Suboxone a 3 volte alla settimana (ad esempio lunedì, mercoledì e venerdì). La dose del lunedì e del mercoledì deve corrispondere al doppio della dose giornaliera titolata su base individuale, e quella del venerdì al triplo della dose giornaliera titolata su base individuale, senza alcuna somministrazione nei giorni interposti. Tuttavia, la dose somministrata in un determinato giorno non deve superare i 24 mg. Per i pazienti che richiedono una dose giornaliera titolata > 8 mg/die questo regime potrebbe non essere adeguato.

Sospensione sotto controllo medico

Una volta raggiunta una stabilizzazione soddisfacente e previo consenso del paziente, è possibile ridurre gradualmente la dose a una dose di mantenimento inferiore; in casi particolarmente favorevoli è possibile interrompere il trattamento. La disponibilità della compressa sublinguale in dosi da 2 mg/0,5 mg e 8 mg/2 mg consente una titolazione della dose verso il basso. Per i pazienti che richiedono una dose inferiore di buprenorfina, è possibile utilizzare buprenorfina 0,4 mg compressa sublinguale. È opportuno monitorare i pazienti dopo la sospensione sotto controllo medico, a causa della possibilità di ricadute.

Passaggio tra buprenorfina e buprenorfina/naloxone

Se usati per via sublinguale, buprenorfina/naloxone e buprenorfina hanno effetti clinici simili e sono intercambiabili; tuttavia, prima di effettuare il passaggio tra buprenorfina/naloxone e buprenorfina, il medico prescrittore e il paziente devono concordare la modifica e il paziente deve essere monitorato nel caso in cui si renda necessario un riaggiustamento della dose.

Passaggio tra compressa sublinguale e film (ove pertinente)

I pazienti che effettuano il passaggio tra Suboxone compresse sublinguali e Suboxone film devono iniziare con la stessa dose del medicinale somministrato in precedenza. Tuttavia, il passaggio tra i medicinali può richiedere aggiustamenti della dose. A causa della biodisponibilità relativa potenzialmente maggiore di Suboxone film rispetto a Suboxone compresse sublinguali, i pazienti che passano dalle compresse sublinguali al film devono essere monitorati per rilevare un eventuale sovradosaggio. Coloro che passano dal film alle compresse sublinguali devono essere monitorati per rilevare un'eventuale astinenza o altre indicazioni di sottodosaggio. Negli studi clinici, è stato dimostrato che la farmacocinetica di Suboxone film non è costantemente simile ai rispettivi dosaggi di Suboxone compresse sublinguali, o alle associazioni (vedere paragrafo 5.2). In caso di passaggio tra Suboxone film e Suboxone compresse sublinguali, il paziente deve essere monitorato nel caso in cui si renda necessario un riaggiustamento della dose. Non è consigliato associare formulazioni diverse o alternare tra formulazioni in film e compressa sublinguale.

Popolazioni speciali

Anziani

La sicurezza e l'efficacia di buprenorfina/naloxone nei pazienti anziani di età superiore ai 65 anni non sono state stabilite. Non è possibile fare raccomandazioni sulla posologia.

Compromissione epatica

Dal momento che la farmacocinetica di buprenorfina/naloxone può essere alterata nei pazienti con compromissione epatica, si raccomandano dosi iniziali inferiori e un'accurata titolazione della dose nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. L'uso di buprenorfina/naloxone è controindicato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario modificare la dose di buprenorfina/naloxone in pazienti con compromissione renale. Si raccomanda cautela nella somministrazione del medicinale a pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 mL/min) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di buprenorfina/naloxone nei bambini di età inferiore ai 15 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

I medici devono avvertire i pazienti che la somministrazione sublinguale rappresenta l'unica via di somministrazione efficace e sicura per questo medicinale (vedere paragrafo 4.4). La compressa deve essere posta sotto la lingua fino a completa dissoluzione. I pazienti non devono ingerire o consumare cibi o bevande fino alla completa dissoluzione della compressa.

La dose può essere costituita da più compresse di Suboxone di diverso dosaggio, che possono essere assunte contemporaneamente o in due porzioni separate; la seconda porzione deve essere assunta immediatamente dopo la dissoluzione della prima.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

Severa insufficienza respiratoria

Severa compromissione epatica

Alcolismo acuto o *delirium tremens*

Somministrazione concomitante di antagonisti degli oppioidi (naltrexone, nalmeffene) per il trattamento della dipendenza da alcol o da oppioidi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Uso improprio, abuso e diversione

Così come accade per altri oppioidi, legali o illeciti, la buprenorfina può essere oggetto di uso improprio o di abuso. Alcuni dei rischi di uso improprio e abuso includono overdose, diffusione di infezioni virali di origine ematogena o infezioni locali e sistemiche, depressione respiratoria e danni epatici. L'uso improprio di buprenorfina da parte di qualcuno che non sia il paziente indicato pone il rischio aggiuntivo di nuovi soggetti con dipendenza da sostanze che usano la buprenorfina come sostanza d'abuso principale; ciò potrebbe verificarsi se il medicinale viene distribuito per uso illecito direttamente dal paziente a cui il farmaco è destinato, oppure se il medicinale non viene salvaguardato dal furto.

Il trattamento subottimale con buprenorfina/naloxone può provocare l'uso improprio da parte del paziente, portando a sovradosaggio o all'abbandono del trattamento. Un paziente che riceve una dose insufficiente di buprenorfina/naloxone può continuare a rispondere ai sintomi di astinenza non controllati ricorrendo ad automedicazione con oppioidi, alcol o altri sedativi ipnotici come le benzodiazepine.

Per ridurre al minimo il rischio di uso improprio, abuso e diversione, si devono adottare precauzioni appropriate nel prescrivere e distribuire la buprenorfina, ad esempio evitare di prescrivere più rinnovi in una fase precoce del trattamento ed eseguire visite di follow-up con un monitoraggio clinico adeguato alle esigenze del paziente.

L'associazione di buprenorfina e naloxone in Suboxone mira a scoraggiare l'uso improprio e l'abuso di buprenorfina. Si ritiene che l'uso improprio endovenoso o intranasale di Suboxone sia meno probabile rispetto alla sola buprenorfina, dal momento che il naloxone contenuto in questo medicinale può causare la precipitazione dell'astinenza in individui dipendenti da eroina, metadone o altri agonisti degli oppioidi.

Disturbi respiratori legati al sonno

Gli oppioidi possono causare disturbi respiratori legati al sonno, incluse l'apnea centrale del sonno (CSA) e l'ipossiemia correlata al sonno. L'uso di oppioidi aumenta il rischio di CSA in modo dose-dipendente. Nei pazienti che presentano CSA, prendere in considerazione la riduzione del dosaggio totale di oppioidi.

Depressione respiratoria

Sono stati riportati alcuni casi di decesso dovuto a depressione respiratoria, in particolare quando buprenorfina è stata utilizzata in associazione con benzodiazepine (vedere paragrafo 4.5) oppure quando buprenorfina non è stata utilizzata secondo quanto riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto. Sono stati segnalati casi di decesso anche in associazione alla somministrazione concomitante di buprenorfina e altri depressori come alcol o altri oppioidi. La somministrazione di buprenorfina ad alcuni individui non dipendenti da oppioidi, che non tollerano gli effetti degli oppioidi, può causare depressione respiratoria potenzialmente fatale.

Questo medicinale deve essere utilizzato con cautela in pazienti affetti da asma o insufficienza respiratoria (ad es. Malattia polmonare ostruttiva cronica, cor polmonare, riserva respiratoria ridotta, ipossia, ipercapnia, depressione respiratoria preesistente o cifoscoliosi (deviazione della colonna vertebrale che può portare ad una potenziale dispnea)).

Buprenorfina/naloxone può causare depressione respiratoria severa, potenzialmente fatale, in bambini e in persone non dipendenti in caso di ingestione accidentale o intenzionale. Si devono avvisare i pazienti di conservare il blister in sicurezza, di non aprirlo mai in anticipo, di tenerlo fuori dalla portata dei bambini e di altri familiari e di non assumere questo medicinale in presenza di bambini. In caso di ingestione accidentale o sospetta chiamare immediatamente il pronto soccorso.

Depressione del sistema nervoso centrale

Buprenorfina/naloxone può causare sonnolenza, in particolare in caso di assunzione concomitante di alcol o altri depressori del sistema nervoso centrale (SNC) (come benzodiazepine, tranquillanti, sedativi o ipnotici; vedere paragrafi 4.5 e 4.7).

Rischio derivante dall'uso concomitante di medicinali sedativi quali benzodiazepine o farmaci correlati

L'uso concomitante di buprenorfina/naloxone e medicinali sedativi, quali benzodiazepine o farmaci correlati, può provocare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di tali rischi, la prescrizione concomitante di questi medicinali sedativi deve essere riservata a pazienti per i quali non sono possibili opzioni di trattamento alternative. Qualora si decida di prescrivere buprenorfina/naloxone in concomitanza con medicinali sedativi, si deve utilizzare la dose efficace più bassa dei sedativi, e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile. I pazienti devono essere osservati attentamente per rilevare segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, si raccomanda fortemente di informare i pazienti e chi si prende cura di loro di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Sindrome da serotonina

La somministrazione concomitante di Suboxone e di altri agenti serotoninergici, come gli inibitori delle monoaminossidasi (anti-MAO), gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), gli inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI) o gli antidepressivi triciclici può provocare la sindrome serotonergica, un'affezione potenzialmente rischiosa per la vita (vedere paragrafo 4.5).

Nel caso in cui sia clinicamente giustificato un trattamento concomitante con altri agenti serotoninergici, si consiglia un'attenta osservazione del paziente, in particolare all'inizio del trattamento e agli incrementi di dose.

I sintomi della sindrome serotoninergica possono comprendere alterazioni dello stato mentale, instabilità autonoma, anomalie neuromuscolari e/o sintomi gastrointestinali.

Se si sospetta la sindrome serotoninergica, è necessario considerare una riduzione della dose o una sospensione della terapia, a seconda della severità dei sintomi.

Dipendenza

La buprenorfina è un agonista parziale che si lega ai recettori μ (mu)-oppioidi e la somministrazione cronica produce dipendenza del tipo oppioide. Gli studi sugli animali, nonché l'esperienza clinica, hanno dimostrato che buprenorfina può produrre dipendenza, ma a un livello inferiore rispetto a un agonista completo, ad es. la morfina.

Non è raccomandata la brusca interruzione del trattamento, dal momento che potrebbe causare una sindrome da astinenza la cui insorgenza potrebbe essere ritardata.

Epatite ed eventi epatici

Sono stati riportati casi di danno epatico acuto in soggetti dipendenti da oppioidi, sia nelle sperimentazioni cliniche sia nelle segnalazioni post-marketing delle reazioni avverse. Lo spettro delle anomalie varia dall'aumento transitorio asintomatico delle transaminasi epatiche a casi di insufficienza epatica, necrosi epatica, sindrome epatorenale, encefalopatia epatica e decesso. In molti casi la

presenza di preesistente danno mitocondriale (malattia genetica, anomalie degli enzimi epatici, infezione da virus dell'epatite B o dell'epatite C, abuso di alcol, anoressia, uso concomitante di un altro medicinale potenzialmente epatotossico) e l'uso continuo di sostanze d'abuso per via iniettiva possono avere un ruolo causale o aggiuntivo. Questi fattori sottostanti devono essere considerati prima di prescrivere buprenorfina/naloxone e durante il trattamento. Laddove si sospetti un evento epatico, è necessario condurre un'ulteriore valutazione biologica ed eziologica. In base ai risultati, il medicinale può essere sospeso con cautela, al fine di prevenire i sintomi di astinenza e il nuovo ricorso all'uso di sostanze illecite. Qualora si decida di continuare il trattamento, è necessario monitorare attentamente la funzionalità epatica.

Precipitazione della sindrome di astinenza da oppioidi

Nell'iniziare il trattamento con buprenorfina/naloxone, il medico deve essere consapevole del profilo di agonista parziale di buprenorfina e come questa possa precipitare i sintomi di astinenza nei pazienti dipendenti da oppioidi, in modo particolare nel caso in cui la somministrazione avvenga a meno di 6 ore dall'assunzione dell'ultima dose di eroina o altro oppioide a breve durata d'azione, oppure nel caso in cui la somministrazione avvenga a meno di 24 ore dall'assunzione dell'ultima dose di metadone. Poiché sono stati segnalati sintomi di astinenza, è necessario monitorare chiaramente i pazienti durante il periodo di passaggio da buprenorfina o metadone a buprenorfina/naloxone. Al fine di evitare la precipitazione dei sintomi di astinenza, l'induzione con buprenorfina/naloxone deve essere intrapresa in presenza di sintomi oggettivi di astinenza (vedere paragrafo 4.2).

I sintomi di astinenza possono essere associati anche a dosaggio subottimale.

Compromissione epatica

Gli effetti della compromissione epatica sulla farmacocinetica di buprenorfina e naloxone sono stati valutati in uno studio post-marketing. Poiché sia la buprenorfina sia il naloxone sono ampiamente metabolizzati nel fegato, entrambi i loro livelli plasmatici sono risultati più elevati nei pazienti con compromissione epatica moderata e severa, rispetto ai soggetti sani. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di astinenza da oppioidi precipitata, tossicità o sovradosaggio causato da livelli aumentati di naloxone e/o di buprenorfina.

Prima di iniziare la terapia si raccomanda l'esecuzione di prove di funzionalità epatica basale e la documentazione dello stato dell'epatite virale. I pazienti positivi per epatite virale, sottoposti a trattamento concomitante con altri medicinali (vedere paragrafo 4.5) e/o affetti da disfunzione epatica presentano un maggiore rischio di danno epatico. Si raccomanda un monitoraggio regolare della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.4).

Buprenorfina/naloxone deve essere utilizzato con cautela in pazienti con compromissione epatica moderata (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). In pazienti con insufficienza epatica severa l'uso di buprenorfina/naloxone è controindicato.

Compromissione renale

L'eliminazione per via renale può essere prolungata, dal momento che il 30 % della dose somministrata viene eliminato per via renale. I metaboliti della buprenorfina si accumulano nei pazienti con insufficienza renale. Si raccomanda cautela nella somministrazione a pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 mL/min) (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Inibitori del CYP3A4

I medicinali che inibiscono l'enzima CYP3A4 possono produrre un aumento delle concentrazioni di buprenorfina. Può essere necessaria una riduzione della dose di buprenorfina/naloxone. Nei pazienti già trattati con inibitori del CYP3A4, la dose di buprenorfina/naloxone deve essere accuratamente titolata, dal momento che un dosaggio ridotto può essere sufficiente per questi pazienti (vedere paragrafo 4.5).

Effetti della classe di farmaci

Gli oppioidi possono indurre ipotensione ortostatica nei pazienti ambulatoriali.

Gli oppioidi possono aumentare la pressione del liquido cerebrospinale provocando crisi convulsive, pertanto devono essere usati con cautela in pazienti con trauma cranico, lesioni intracraniche, in altre condizioni in cui la pressione del liquido cerebrospinale può essere aumentata o in pazienti con anamnesi di crisi convulsive.

Gli oppioidi devono essere usati con cautela in pazienti che soffrono di ipotensione, ipertrofia della prostata o stenosi uretrale.

La miosi indotta da oppioidi, i cambiamenti del livello di coscienza o della percezione del dolore come sintomo della patologia possono interferire con la valutazione del paziente, confondere la diagnosi o nascondere il decorso clinico di patologie concomitanti.

Gli oppioidi devono essere usati con cautela in pazienti che soffrono di mixedema, ipotiroidismo o insufficienza corticosurrenale (ad es. malattia di Addison).

È stato riscontrato che gli oppioidi aumentano la pressione intracoleddocale; pertanto, devono essere usati con cautela in pazienti con disfunzione del tratto biliare.

Gli oppioidi devono essere somministrati con cautela in pazienti anziani o debilitati.

In base all'esperienza con la morfina, l'uso concomitante di inibitori delle monoamino ossidasi (MAO) può esacerbare gli effetti degli oppioidi (vedere paragrafo 4.5).

Eccipienti

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Popolazione pediatrica

Uso negli adolescenti (età 15-< 18)

A causa della mancanza di dati relativi agli adolescenti (età 15-< 18), i pazienti in questa fascia d'età devono essere monitorati più attentamente durante il trattamento.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Buprenorfina/naloxone non deve essere assunto con:

- Bevande alcoliche o medicinali contenenti alcol, poiché l'alcol aumenta l'effetto sedativo di buprenorfina (vedere paragrafo 4.7).

Suboxone deve essere usato con cautela se somministrato insieme a:

- Sedativi quali benzodiazepine o farmaci correlati
L'uso concomitante di oppioidi con medicinali sedativi, quali benzodiazepine o farmaci correlati, aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa di un effetto depressivo additivo sul SNC. La dose e la durata dell'uso concomitante dei medicinali sedativi devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4). I pazienti devono essere avvisati dell'estremo pericolo legato all'autosomministrazione di benzodiazepine non prescritte durante l'assunzione di questo prodotto e sarà inoltre opportuno rammentare che l'uso di benzodiazepine in concomitanza con questo prodotto dovrà avvenire unicamente in base alle indicazioni del proprio medico (vedere paragrafo 4.4).
- Altri depressori del sistema nervoso centrale, altri derivati oppioidi (ad es. metadone, analgesici e antitussivi), alcuni antidepressivi, sedativi antagonisti dei recettori H1, barbiturici, ansiolitici diversi dalle benzodiazepine, neurolettici, clonidina e sostanze correlate: queste combinazioni

aumentano la depressione del sistema nervoso centrale. Il ridotto livello di vigilanza può rendere pericoloso la guida di veicoli e l'uso di macchinari.

- Inoltre, può essere difficile raggiungere un'adeguata analgesia quando viene somministrato un agonista completo degli oppioidi in pazienti trattati con buprenorfina/naloxone. Pertanto, con un agonista completo degli oppioidi esiste il possibile rischio di sovradosaggio, soprattutto quando si tenta di contrastare gli effetti dell'agonista parziale buprenorfina o quando i livelli plasmatici di buprenorfina stanno diminuendo.
- Medicinali serotoninergici, come gli inibitori delle monoamminossidasi (anti-MAO), gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), gli inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI) o gli antidepressivi triciclici in quanto aumenta il rischio di sindrome serotoninergica, un'affezione potenzialmente rischiosa per la vita (vedere paragrafo 4.4).
- Naltrexone e nalmeffene sono antagonisti degli oppioidi in grado di bloccare gli effetti farmacologici della buprenorfina. La somministrazione concomitante durante il trattamento con buprenorfina/naloxone è controindicata, a causa dell'interazione potenzialmente pericolosa che può scatenare l'improvvisa comparsa di sintomi intensi e prolungati di astinenza da oppioidi (vedere paragrafo 4.3).
- Inibitori del CYP3A4: uno studio di interazione di buprenorfina con ketoconazolo (un potente inibitore del CYP3A4) ha evidenziato un aumento della C_{max} e dell'AUC (area sotto la curva) di buprenorfina (rispettivamente 50% e 70%) e, in misura inferiore, di norbuprenorfina. I pazienti trattati con Suboxone devono essere attentamente monitorati e potrebbero necessitare di una riduzione del dosaggio in caso di associazione con potenti inibitori del CYP3A4 (ad es. inibitori delle proteasi quali ritonavir, nelfinavir o indinavir o antifungini azolici come ketoconazolo o itraconazolo, antibiotici macrolidi).
- Induttori del CYP3A4: l'uso concomitante di induttori del CYP3A4 e buprenorfina può ridurre le concentrazioni plasmatiche di buprenorfina, determinando potenzialmente un trattamento subottimale della dipendenza da oppioidi con buprenorfina. Si raccomanda di monitorare con attenzione i pazienti in trattamento con buprenorfina/naloxone in caso di somministrazione concomitante di tali induttori (ad es. fenobarbital, carbamazepina, fenitoina, rifampicina). Può essere necessario aggiustare il dosaggio di buprenorfina o dell'induttore del CYP3A4 di conseguenza.
- In base all'esperienza con la morfina, l'uso concomitante di inibitori delle monoamminossidasi (IMAO) può esacerbare gli effetti degli oppioidi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di buprenorfina/naloxone in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio per gli esseri umani non è noto.

Verso il termine della gravidanza buprenorfina può indurre depressione respiratoria nel neonato, anche dopo un breve periodo di somministrazione. La somministrazione a lungo termine di buprenorfina durante gli ultimi tre mesi di gravidanza può determinare sindrome di astinenza nel neonato (ad es. ipertonia, tremore neonatale, agitazione neonatale, mioclono o convulsioni). La sindrome in genere è ritardata per diverse ore e fino a vari giorni dopo la nascita.

A causa della lunga emivita della buprenorfina, si deve considerare un monitoraggio neonatale per diversi giorni al termine della gravidanza, per prevenire il rischio di depressione respiratoria o sindrome di astinenza nei neonati.

Inoltre, il medico deve valutare l'uso di buprenorfina/naloxone durante la gravidanza. Buprenorfina/naloxone deve essere usato durante la gravidanza solo se i possibili benefici superano i potenziali rischi per il feto.

Allattamento

Non è noto se naloxone sia escreto nel latte materno. Buprenorfina e i suoi metaboliti sono escreti nel latte materno. Nei ratti, è stato rilevato che buprenorfina inibisce l'allattamento. Si raccomanda pertanto di interrompere l'allattamento durante il trattamento con Suboxone.

Fertilità

Gli studi sugli animali hanno mostrato una riduzione della fertilità femminile ad alte dosi (esposizione sistemica > 2,4 volte l'esposizione umana alla dose massima raccomandata di 24 mg di buprenorfina, in base all'AUC, vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Buprenorfina/naloxone altera in modo lieve o moderato la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari quando somministrato a pazienti dipendenti da oppioidi. Questo medicinale può causare sonnolenza, capogiro, o pensiero confuso, soprattutto durante l'induzione del trattamento e l'adattamento del dosaggio. Se assunto insieme ad alcol o depressori del sistema nervoso centrale, è probabile che l'effetto sia più marcato (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

I pazienti devono essere avvisati di prestare attenzione durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari pericolosi, nel caso in cui buprenorfina/naloxone pregiudichi la capacità di intraprendere tali attività.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse correlate al trattamento riportate più frequentemente durante gli studi clinici registrativi sono state stipsi e sintomi comunemente associati all'astinenza da sostanze (ad es. insonnia, cefalea, nausea, iperidrosi e dolore). Alcune segnalazioni di crisi convulsive, vomito, diarrea e livelli elevati nelle prove di funzionalità epatica, sono state considerate gravi.

Elenco tabulato delle reazioni avverse

La Tabella 1 riassume le reazioni avverse segnalate nelle sperimentazioni cliniche cardine, nelle quali 342 pazienti su 472 (72,5%) hanno riferito reazioni avverse, e le reazioni avverse segnalate durante la vigilanza post-marketing.

La frequenza dei possibili effetti indesiderati elencati di seguito viene definita usando la seguente convenzione:

Molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Reazioni avverse correlate al trattamento segnalate nelle sperimentazioni cliniche e durante la vigilanza post-marketing su buprenorfina/naloxone

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
<i>Infezioni ed infestazioni</i>		Influenza Infezione Faringite Rinite	Infezione delle vie urinarie Infezione della vagina	
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>			Anemia Leucocitosi Leucopenia	

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
			Linfoadenopatia Trombocitopenia	
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>			Ipersensibilità	Shock anafilattico
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>			Appetito ridotto Iperglicemia Iperlipidemia Ipoglicemia	
<i>Disturbi psichiatrici</i>	Insonnia	Ansia Depressione Riduzione della libido Nervosismo Pensiero anormale	Sogni anormali Agitazione Apatia Depersonalizzazione e Dipendenza da sostanze d'abuso Umore euforico Ostilità	Allucinazioni
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Cefalea	Emicrania Capogiro Ipertonìa Parestesia Sonnolenza	Amnesia Ipercinesia Crisi convulsiva Disturbo dell'eloquio Tremore	Encefalopatia epatica Sincope
<i>Patologie dell'occhio</i>		Ambliopia Afezione lacrimale	Congiuntivite Miosi	
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>				Vertigini
<i>Patologie cardiache</i>			Angina pectoris Bradycardia Infarto del miocardio Palpitazioni Tachycardia	
<i>Patologie vascolari</i>		Iperensione Vasodilatazione	Ipotensione	Ipotensione ortostatica
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>		Tosse	Asma Dispnea Sbadiglio	Broncospasmo Depressione respiratoria
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Stipsi Nausea	Dolore addominale Diarrea Dispepsia Flatulenza Vomito	Ulcerazione della bocca Alterazione del colore della lingua	
<i>Patologie epatobiliari</i>				Epatite Epatite acuta Ittero Necrosi epatica Sindrome epatorenale

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Iperidrosi	Prurito Eruzione cutanea Orticaria	Acne Alopecia Dermatite esfoliativa Cute secca Massa cutanea	Angioedema
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>		Dolore dorsale Artralgia Spasmi muscolari Mialgia	Artrite	
<i>Patologie renali e urinarie</i>		Alterazione dell'urina	Albuminuria Disuria Ematuria Nefrolitiasi Ritenzione di urina	
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>		Disfunzione erettile	Amenorrea Disturbo dell'eiaculazione Menorragia Metrorragia	
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Sindrome di astinenza da sostanza d'abuso	Astenia Dolore toracico Brividi Piresia Malessere Dolore Edema periferico	Ipotermia	Sindrome da astinenza da sostanza d'abuso neonatale
<i>Esami diagnostici</i>		Prova di funzionalità epatica anormale Peso diminuito	Creatinina ematica aumentata	Transaminasi aumentate
<i>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</i>		Lesione	Colpo di calore	

Descrizione di reazioni avverse selezionate

In caso di uso improprio per via endovenosa, alcune reazioni avverse sono attribuite all'uso improprio piuttosto che al medicinale e comprendono reazioni locali, talvolta settiche (ascesso, cellulite), e sono state segnalate epatite acuta potenzialmente severa e altre infezioni, come polmonite ed endocardite (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti che presentano una spiccata dipendenza da sostanze d'abuso, l'iniziale somministrazione di buprenorfina può produrre una sindrome di astinenza da sostanze simile a quella associata al naloxone (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

La depressione respiratoria conseguente a una depressione del sistema nervoso centrale è il principale sintomo che richiede un intervento in caso di sovradosaggio, in quanto può evolvere fino all'arresto respiratorio e al decesso. I segni di sovradosaggio possono includere anche sonnolenza, ambliopia, miosi, ipotensione, nausea, vomito e/o disturbi dell'eloquio.

Trattamento

Devono essere adottate misure generali di supporto, incluso un accurato monitoraggio delle condizioni respiratorie e cardiache del paziente. È necessario istituire un trattamento sintomatico della depressione respiratoria e adottare le misure di terapia intensiva standard. Devono essere garantite la pervietà delle vie aeree e la ventilazione assistita o controllata. Il paziente deve essere trasferito in un ambiente dotato di una struttura di rianimazione completa.

Se il paziente vomita, occorre prestare attenzione per impedire l'aspirazione del vomito.

Si raccomanda l'uso di un antagonista degli oppioidi (ad es. naloxone), nonostante il modesto effetto che potrebbe avere nel contrastare i sintomi respiratori di buprenorfina rispetto a quello esercitato nei confronti di agonisti completi degli oppioidi.

Se si usa naloxone, la lunga durata d'azione di buprenorfina deve essere presa in considerazione nel determinare la durata del trattamento e della sorveglianza medica necessaria per contrastare gli effetti di un sovradosaggio. Il naloxone può essere eliminato più rapidamente della buprenorfina, consentendo la ricomparsa dei sintomi da sovradosaggio di buprenorfina precedentemente controllati, pertanto può essere necessaria un'infusione continua. Se non è possibile eseguire l'infusione, possono essere necessarie somministrazioni ripetute di naloxone. La velocità delle infusioni endovenose continue deve essere titolata in base alla risposta del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci del sistema nervoso centrale, farmaci utilizzati nei disturbi da dipendenza, codice ATC: N07BC51.

Meccanismo d'azione

La buprenorfina è un agonista parziale/antagonista degli oppioidi che si lega ai recettori oppioidi μ e κ (kappa) del cervello. La sua attività nel trattamento di mantenimento con oppioidi è attribuita alle sue proprietà di lenta dissociazione dai recettori μ -oppioidi che potrebbero, a lungo termine, ridurre il ricorso all'uso di sostanze nei pazienti dipendenti.

Effetti tetto degli agonisti degli oppioidi sono stati osservati nel corso di studi clinici di farmacologia in soggetti con dipendenza da oppioidi.

Il naloxone è un antagonista dei recettori μ -oppioidi. Se somministrato per via orale o sublinguale nelle dosi consuete a pazienti in astinenza da oppioidi, naloxone manifesta un effetto farmacologico scarso o nullo, a causa del suo quasi totale metabolismo di primo passaggio. Tuttavia, se somministrato per via endovenosa a persone dipendenti da oppioidi, la presenza di naloxone in Suboxone produce marcati effetti oppioidi antagonisti e astinenza da oppioidi, scoraggiandone così l'abuso per via endovenosa.

Efficacia e sicurezza clinica

I dati di efficacia e di sicurezza per buprenorfina/naloxone derivano principalmente da una sperimentazione clinica della durata di un anno, che comprendeva un confronto randomizzato, in doppio cieco, di 4 settimane, tra buprenorfina/naloxone, buprenorfina e placebo seguito da uno studio

di sicurezza di 48 settimane di buprenorfina/naloxone. In questa sperimentazione, 326 soggetti con dipendenza da eroina sono stati randomizzati a buprenorfina/naloxone 16 mg al giorno, buprenorfina 16 mg al giorno o placebo. Per i soggetti randomizzati a uno dei trattamenti attivi, la somministrazione iniziava con 8 mg di buprenorfina il Giorno 1, seguiti da 16 mg (due dosi da 8 mg) di buprenorfina il Giorno 2. Il Giorno 3, i soggetti randomizzati alla somministrazione di buprenorfina/naloxone sono passati alla compressa contenente l'associazione. I soggetti sono stati sottoposti a osservazione quotidiana in clinica (dal lunedì al venerdì) per le valutazioni relative a dosaggio ed efficacia. Venivano fornite dosi da portare a casa per i fine settimana. L'obiettivo primario dello studio consisteva nel valutare individualmente l'efficacia di buprenorfina e di buprenorfina/naloxone rispetto al placebo. La percentuale di campioni di urina trisettimanali risultati negativi per gli oppioidi non oggetto dello studio era statisticamente superiore sia per buprenorfina/naloxone rispetto al placebo ($p < 0,0001$) sia per buprenorfina rispetto al placebo ($p < 0,0001$).

In uno studio in doppio cieco, a gruppi paralleli, con doppio placebo, che confrontava una soluzione etanolica di buprenorfina rispetto a un controllo attivo con un agonista completo, 162 soggetti sono stati randomizzati alla somministrazione della soluzione etanolica sublinguale di buprenorfina pari a 8 mg/die (una dose approssimativamente paragonabile a una dose da 12 mg/die di buprenorfina/naloxone), oppure a due dosi relativamente basse di controllo attivo, una delle quali sufficientemente bassa da servire come alternativa al placebo, in una fase di induzione della durata da 3 a 10 giorni, una fase di mantenimento di 16 settimane e una fase di disintossicazione di 7 settimane. Entro il Giorno 3, la buprenorfina è stata titolata alla dose di mantenimento; mentre le dosi di controllo attivo sono state titolate in modo più graduale. In base alla ritenzione in trattamento e alla percentuale di campioni di urina trisettimanali negativi per gli oppioidi non oggetto dello studio, la buprenorfina si è rivelata più efficace rispetto al basso dosaggio del controllo nel mantenere in trattamento i soggetti dipendenti da eroina e nel ridurre il consumo di oppioidi da parte di tali soggetti durante il trattamento. L'efficacia di buprenorfina 8 mg al giorno era simile a quella della dose moderata di controllo attivo, ma l'equivalenza non è stata dimostrata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Buprenorfina

Assorbimento

La buprenorfina, quando assunta per via orale, va incontro a metabolismo di primo passaggio con N-dealchilazione e glucuroconiugazione nell'intestino tenue e nel fegato. L'uso di questo medicinale per via orale è quindi inappropriato.

Le concentrazioni plasmatiche di picco si raggiungono 90 minuti dopo la somministrazione sublinguale. I livelli plasmatici di buprenorfina sono risultati aumentati con l'incremento della dose sublinguale di buprenorfina/naloxone. Sia la C_{max} sia l'AUC di buprenorfina sono aumentate con l'incremento della dose (nell'intervallo di 4-16 mg), anche se l'aumento è stato meno che proporzionale alla dose.

Tabella 2. Parametri farmacocinetici medi di buprenorfina

Parametro farmacocinetico	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 ore ng/mL	12,52 (35)	20,22 (43)	34,89 (33)

Tabella 3. Variazioni dei parametri farmacocinetici per Suboxone film somministrato per via sublinguale o somministrazione buccale, in confronto a Suboxone compressa sublinguale

Dosaggio	Parametro PK	Aumento di buprenorfina			Parametro PK	Aumento di naloxone		
		Film sublinguale rispetto a compressa sublinguale	Film buccale rispetto a compressa sublinguale	Film buccale rispetto a film sublinguale		Film sublinguale rispetto a compressa sublinguale	Film buccale rispetto a compressa sublinguale	Film buccale rispetto a film sublinguale
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 più 2 × 2 mg /0,5 mg	C _{max}	-	27%	13%	C _{max}	17%	38%	19%
	AUC _{0-last}	-	23%	-	AUC _{0-last}	-	30%	19%

Nota 1. “-” rappresenta assenza di variazione quando gli intervalli di confidenza al 90% per i rapporti delle medie geometriche dei valori di C_{max} e AUC_{0-last} rientrano nel limite compreso tra l’80% e il 125%.

Nota 2. Non sono disponibili dati per il film con dosaggio da 4 mg/1 mg; dal punto di vista della composizione, è proporzionale al film con dosaggio da 2 mg/0,5 mg e ha le stesse dimensioni di 2 film dal dosaggio di 2 mg/0,5 mg.

Distribuzione

L’assorbimento di buprenorfina è seguito da una rapida fase di distribuzione (emivita di distribuzione compresa tra 2 e 5 ore).

La buprenorfina è altamente lipofila, il che determina un rapido passaggio della barriera ematoencefalica.

La buprenorfina si lega per circa il 96% alle proteine, principalmente alle alfa e beta globuline.

Biotrasformazione

La buprenorfina è metabolizzata principalmente per N-dealchilazione da parte del CYP3A4 nei microsomi epatici. La molecola progenitrice e il metabolita dealchilato principale, la norbuprenorfina, subiscono una successiva glucuronazione. La norbuprenorfina si lega ai recettori oppioidi *in vitro*; tuttavia, non è noto se norbuprenorfina contribuisca all’effetto complessivo di buprenorfina/naloxone.

Eliminazione

L’eliminazione della buprenorfina è bi- o tri-esponenziale e ha un’emivita media di eliminazione dal plasma di 32 ore.

La buprenorfina viene eliminata nelle feci (~70%) per escrezione biliare dei metaboliti glucuronati, mentre il resto (~30%) viene eliminato nelle urine.

Linearità/Non linearità

La C_{max} e l’AUC della buprenorfina aumentano in modo lineare con l’incremento della dose (nell’intervallo compreso tra 4 e 16 mg), anche se l’aumento non è stato direttamente proporzionale alla dose.

Naloxone

Assorbimento e distribuzione

Dopo somministrazione sublinguale di buprenorfina/naloxone, le concentrazioni plasmatiche di naloxone sono basse e diminuiscono rapidamente. Le concentrazioni plasmatiche medie di picco di naloxone erano troppo basse per valutare la proporzionalità alla dose.

Non è stato riscontrato un effetto del naloxone sulla farmacocinetica della buprenorfina e sia le compresse sublinguali di buprenorfina sia il film sublinguale di buprenorfina/naloxone producono concentrazioni plasmatiche di buprenorfina simili.

Distribuzione

Il naloxone si lega per circa il 45% alle proteine, principalmente all'albumina.

Biotrasformazione

Il naloxone è metabolizzato nel fegato, principalmente per coniugazione con acido glucuronico e viene escreto nelle urine.

Il naloxone subisce glucuronazione diretta a naloxone 3-glucuronide, oltre a N-dealchilazione e riduzione del gruppo 6-oxo.

Eliminazione

Il naloxone viene escreto nelle urine, con un'emivita media di eliminazione dal plasma compresa tra 0,9 e 9 ore.

Popolazioni speciali

Anziani

Non sono disponibili dati farmacocinetici in pazienti anziani.

Compromissione renale

L'eliminazione per via renale riveste un ruolo relativamente modesto (~30 %) nella clearance complessiva di buprenorfina/naloxone. Non è necessaria una modifica della dose in base alla funzionalità renale, si raccomanda tuttavia cautela in caso di somministrazione a soggetti con compromissione renale seria (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica

L'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica della buprenorfina e del naloxone è stato valutato in uno studio post-marketing.

La Tabella 4 riassume i risultati di una sperimentazione clinica in cui l'esposizione a buprenorfina e naloxone è stata determinata dopo somministrazione di una compressa sublinguale da 2,0/0,5 mg di buprenorfina/naloxone in soggetti sani e in soggetti con vari gradi di compromissione epatica.

Tabella 4. Effetto della compromissione epatica sui parametri farmacocinetici di buprenorfina e naloxone dopo somministrazione di Suboxone (variazione rispetto ai soggetti sani)			
Parametro PK	Compromissione epatica lieve (Child-Pugh Classe A) (n = 9)	Compromissione epatica moderata (Child-Pugh Classe B) (n = 8)	Compromissione epatica severa (Child-Pugh Classe C) (n = 8)
Buprenorfina			
C _{max}	Aumento di 1,2 volte	Aumento di 1,1 volte	Aumento di 1,7 volte
AUC _{last}	Simile al controllo	Aumento di 1,6 volte	Aumento di 2,8 volte
Naloxone			
C _{max}	Simile al controllo	Aumento di 2,7 volte	Aumento di 11,3 volte
AUC _{last}	Riduzione di 0,2 volte	Aumento di 3,2 volte	Aumento di 14,0 volte

Nel complesso, l'esposizione plasmatica di buprenorfina è aumentata di circa 3 volte nei pazienti con compromissione epatica severa, mentre l'esposizione plasmatica di naloxone è aumentata di 14 volte nei pazienti con compromissione epatica severa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'associazione di buprenorfina e naloxone è stata esaminata in studi di tossicità acuta e a dosi ripetute (fino a 90 giorni nei ratti) condotti negli animali. Non è stato osservato un aumento sinergico della tossicità. Gli effetti indesiderati erano basati sull'attività farmacologica nota delle sostanze agoniste e/o antagoniste degli oppioidi.

L'associazione (4:1) di buprenorfina cloridrato e naloxone cloridrato non si è dimostrata mutagena nei test di mutazione batterica (test di Ames) e non si è rivelata clastogena in un'analisi citogenetica *in vitro* su linfociti umani o nel test del micronucleo del ratto per via endovenosa.

Studi sulla riproduzione con somministrazione orale di buprenorfina:naloxone (rapporto 1:1) hanno evidenziato embriofetali nei ratti in presenza di tossicità materna a tutte le dosi. La dose più bassa studiata ha rappresentato multipli di esposizione pari a 1 volta per buprenorfina e a 5 volte per naloxone, alla massima dose terapeutica umana calcolata sulla base di mg/m². Nei conigli non è stata osservata tossicità dello sviluppo a dosi tossiche per la madre. Inoltre, non è stata osservata teratogenicità in ratti e conigli. Non sono stati condotti studi peri-postnatali con buprenorfina/naloxone; tuttavia, la somministrazione orale materna di buprenorfina a dosi elevate durante la gestazione e l'allattamento ha determinato parto difficoltoso (possibile conseguenza dell'effetto sedativo di buprenorfina), elevata mortalità neonatale e lieve ritardo nello sviluppo di alcune funzioni neurologiche (riflesso di raddrizzamento su una superficie e di trasalimento) in ratti neonati.

Nei ratti, la somministrazione nella dieta di buprenorfina/naloxone a livelli di dose pari o superiori a 500 ppm ha prodotto un calo della fertilità, dimostrato da una riduzione dei tassi di concepimento femminile. Una dose nella dieta di 100 ppm (esposizione stimata pari a circa 2,4 volte per buprenorfina a una dose umana di 24 mg di buprenorfina/naloxone basata sull'AUC, i livelli plasmatici di naloxone erano inferiori al limite di rilevazione nei ratti) non ha prodotto effetti avversi sulla fertilità femminile.

Uno studio di carcinogenicità con buprenorfina/naloxone è stato condotto nei ratti a dosi di 7 mg/kg/die, 30 mg/kg/die e 120 mg/kg/die, con multipli di esposizione stimata da 3 a 75 volte, secondo una dose sublinguale giornaliera umana di 16 mg calcolata sulla base di mg/m². In tutti i gruppi di dosaggio sono stati osservati aumenti statisticamente significativi dell'incidenza di adenomi benigni delle cellule interstiziali testicolari (cellule di Leydig).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Mannitolo
Amido di mais
Povidone K 30
Acido citrico anidro
Citrato di sodio
Magnesio stearato
Acesulfame potassio
Aroma naturale di limone e lime

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

7 compresse in blister di carta/alluminio/nylon/alluminio/PVC.

28 compresse in blister di carta/alluminio/nylon/alluminio/PVC.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublino 2
D02 DK44
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Suboxone 2 mg/0,5 mg compresse sublinguali

EU/1/06/359/001

EU/1/06/359/002

Suboxone 8 mg/2 mg compresse sublinguali

EU/1/06/359/003

EU/1/06/359/004

Suboxone 16 mg/4 mg compresse sublinguali

EU/1/06/359/005

EU/1/06/359/006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 settembre 2006

Data dell'ultimo rinnovo: 16 settembre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Suboxone 2 mg/0,5 mg film sublinguale

Ogni film contiene 2 mg di buprenorfina (buprenorphinum) (come cloridrato) e 0,5 mg di naloxone (naloxonum) (come cloridrato diidrato).

Eccipienti con effetti noti

Ogni film contiene 5,87 mg di maltitolo liquido e 0,01 mg di giallo tramonto (E 110).

Suboxone 4 mg/1 mg film sublinguale

Ogni film contiene 4 mg di buprenorfina (buprenorphinum) (come cloridrato) e 1 mg di naloxone (come cloridrato diidrato).

Eccipienti con effetti noti

Ogni film contiene 11,74 mg di maltitolo liquido e 0,02 mg di giallo tramonto (E 110).

Suboxone 8 mg/2 mg film sublinguale

Ogni film contiene 8 mg di buprenorfina (buprenorphinum) (come cloridrato) e 2 mg di naloxone (naloxonum) (come cloridrato diidrato).

Eccipienti con effetti noti

Ogni film contiene 6,02 mg di maltitolo liquido e 0,02 mg di giallo tramonto (E 110).

Suboxone 12 mg/3 mg film sublinguale

Ogni film contiene 12 mg di buprenorfina (buprenorphinum) (come cloridrato) e 3 mg di naloxone (naloxonum) (come cloridrato diidrato).

Eccipienti con effetti noti

Ogni film contiene 9,03 mg di maltitolo liquido e 0,02 mg di giallo tramonto (E 110).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Film sublinguale

Suboxone 2 mg/0,5 mg film sublinguale

Film rettangolare di colore arancione da 2 mg/0,5 mg, di dimensioni nominali 22,0 mm × 12,8 mm, con "N2" impresso con inchiostro bianco.

Suboxone 4 mg/1 mg film sublinguale

Film rettangolare di colore arancione da 4 mg/1 mg, di dimensioni nominali 22,0 mm × 25,6 mm, con "N4" impresso con inchiostro bianco.

Suboxone 8 mg/2 mg film sublinguale

Film rettangolare di colore arancione da 8 mg/2 mg, di dimensioni nominali 22,0 mm × 12,8 mm, con "N8" impresso con inchiostro bianco.

Suboxone 12 mg/3 mg film sublinguale

Film rettangolare di colore arancione da 12 mg/3 mg, di dimensioni nominali 22,0 mm × 19,2 mm, con "N12" impresso con inchiostro bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sostitutivo per la dipendenza da oppioidi, nell'ambito di un trattamento medico, sociale e psicologico. L'obiettivo del componente naloxone è scoraggiare l'uso improprio per via endovenosa. Suboxone è indicato in adulti e adolescenti di età superiore ai 15 anni che abbiano accettato di essere trattati per la loro dipendenza.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve avvenire sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della dipendenza da oppioidi.

Precauzioni da prendere prima dell'induzione

Prima di iniziare il trattamento, occorre prendere in considerazione il tipo di dipendenza da oppioidi (ovvero, oppioide a lunga o breve durata d'azione), il tempo trascorso dall'ultimo consumo di oppioidi e il grado di dipendenza dagli oppioidi. Al fine di evitare la precipitazione dei sintomi di astinenza, l'induzione con buprenorfina/naloxone o con sola buprenorfina deve essere intrapresa solo in presenza di sintomi chiari e oggettivi di astinenza (dimostrati da un punteggio indicante un'astinenza da lieve a moderata secondo la scala clinica per l'astinenza da oppioidi (*Clinical Opioid Withdrawal Scale, COWS*) validata).

- Nei pazienti dipendenti da eroina o da oppioidi a breve durata d'azione, la prima dose di buprenorfina/naloxone deve essere assunta alla comparsa dei primi segni di astinenza, ma non prima che siano trascorse almeno 6 ore dall'ultima assunzione di oppioidi da parte del paziente.
- Per i pazienti ai quali viene somministrato metadone, la dose di metadone deve essere ridotta fino a un massimo di 30 mg/die prima di iniziare la terapia con buprenorfina/naloxone. Occorre considerare la lunga emivita del metadone quando si inizia la terapia con buprenorfina/naloxone. La prima dose di buprenorfina/naloxone deve essere assunta solo alla comparsa dei primi segni d'astinenza, ma non prima che siano trascorse almeno 24 ore dall'ultima assunzione di metadone da parte del paziente. Buprenorfina può causare la precipitazione dei sintomi di astinenza in pazienti con dipendenza da metadone.

Posologia

Terapia iniziale (induzione)

La dose iniziale raccomandata negli adulti e negli adolescenti di età superiore ai 15 anni è di 4 mg/1 mg e può essere ripetuta fino a una dose massima di 12 mg/3 mg il giorno 1 al fine di ridurre al minimo inutili sintomi di astinenza e di mantenere il paziente in trattamento.

Poiché l'esposizione al naloxone è leggermente più elevata dopo somministrazione buccale rispetto alla somministrazione sublinguale, si raccomanda di utilizzare il sito di somministrazione sublinguale durante l'induzione, al fine di minimizzare l'esposizione al naloxone e di ridurre il rischio di astinenza precipitata.

Durante l'inizio del trattamento, si raccomanda la supervisione giornaliera della somministrazione per assicurare il corretto posizionamento sublinguale della dose e per osservare la risposta del paziente al trattamento, come guida a un'efficace titolazione della dose secondo l'effetto clinico.

Stabilizzazione del dosaggio e terapia di mantenimento

In seguito all'induzione del trattamento del giorno 1, il paziente deve essere rapidamente stabilizzato a una dose di mantenimento adeguata, mediante titolazione per raggiungere una dose che mantenga il paziente in trattamento e che sopprima gli effetti di astinenza da oppioidi, sulla base di una nuova

valutazione dello stato clinico e psicologico del paziente. Non deve essere superata la dose giornaliera massima di 24 mg di buprenorfina.

Durante la terapia di mantenimento, può essere necessario ristabilizzare periodicamente il paziente a una nuova dose di mantenimento, in risposta a un cambiamento delle sue esigenze.

Somministrazione a giorni alterni

Una volta raggiunta una stabilizzazione soddisfacente è possibile diminuire la frequenza della somministrazione di Suboxone adottando un regime a giorni alterni corrispondente al doppio della dose giornaliera titolata su base individuale. Ad esempio, a un paziente stabilizzato alla somministrazione di una dose giornaliera di 8 mg/2 mg possono essere somministrati 16 mg/4 mg a giorni alterni, senza alcuna somministrazione nei giorni interposti. In alcuni pazienti, dopo il raggiungimento di una stabilizzazione soddisfacente, è possibile diminuire la frequenza della somministrazione di Suboxone a 3 volte alla settimana (ad esempio lunedì, mercoledì e venerdì). La dose del lunedì e del mercoledì deve corrispondere al doppio della dose giornaliera titolata su base individuale, e quella del venerdì al triplo della dose giornaliera titolata su base individuale, senza alcuna somministrazione nei giorni interposti. Tuttavia, la dose somministrata in un determinato giorno non deve superare i 24 mg. Per i pazienti che richiedono una dose giornaliera titolata > 8 mg/die questo regime potrebbe non essere adeguato.

Sospensione sotto controllo medico

Una volta raggiunta una stabilizzazione soddisfacente e previo consenso del paziente, è possibile ridurre gradualmente la dose a una dose di mantenimento inferiore; in casi particolarmente favorevoli è possibile interrompere il trattamento. La disponibilità del film sublinguale in dosi da 2 mg/0,5 mg, 4 mg/1 mg e 8 mg/2 mg consente una titolazione della dose verso il basso. Per i pazienti che richiedono una dose inferiore di buprenorfina, è possibile utilizzare buprenorfina 0,4 mg compresse sublinguali. È opportuno monitorare i pazienti dopo la sospensione sotto controllo medico, a causa della possibilità di ricadute.

Passaggio tra siti di somministrazione sublinguali e buccali

L'esposizione sistemica di buprenorfina è approssimativamente simile tra la somministrazione buccale e sublinguale di Suboxone film (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, una volta completata la fase di induzione, il passaggio tra la somministrazione buccale e sublinguale può avvenire senza rischio significativo di sottodosaggio o sovradosaggio per i pazienti.

Passaggio tra buprenorfina e buprenorfina/naloxone

Se usati per via sublinguale, buprenorfina/naloxone e buprenorfina hanno effetti clinici simili e sono intercambiabili; tuttavia, prima di effettuare il passaggio tra buprenorfina/naloxone e buprenorfina, il medico prescrittore e il paziente devono concordare la modifica e il paziente deve essere monitorato nel caso in cui si renda necessario un riaggiustamento della dose.

Passaggio tra compressa sublinguale e film (ove pertinente)

I pazienti che effettuano il passaggio tra Suboxone compresse sublinguali e Suboxone film devono iniziare con la stessa dose del medicinale somministrato in precedenza. Tuttavia, il passaggio tra i medicinali può richiedere aggiustamenti della dose. A causa della biodisponibilità relativa potenzialmente maggiore di Suboxone film rispetto a Suboxone compresse sublinguali, i pazienti che passano dalle compresse sublinguali al film devono essere monitorati per rilevare un eventuale sovradosaggio. Coloro che passano dal film alle compresse sublinguali devono essere monitorati per rilevare un'eventuale astinenza o altre indicazioni di sottodosaggio. Negli studi clinici, è stato dimostrato che la farmacocinetica di Suboxone film non è costantemente simile ai rispettivi dosaggi di Suboxone compresse sublinguali, o alle associazioni (vedere paragrafo 5.2). In caso di passaggio tra Suboxone film e Suboxone compresse sublinguali, il paziente deve essere monitorato nel caso in cui si renda necessario un riaggiustamento della dose. Non è consigliato associare formulazioni diverse o alternare tra formulazioni in film e compressa sublinguale.

Popolazioni speciali

Anziani

La sicurezza e l'efficacia di buprenorfina/naloxone nei pazienti anziani di età superiore ai 65 anni non sono state stabilite. Non è possibile fare raccomandazioni sulla posologia.

Compromissione epatica

Dal momento che la farmacocinetica di buprenorfina/naloxone può essere alterata nei pazienti con compromissione epatica, si raccomandano dosi iniziali inferiori e un'accurata titolazione della dose nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. L'uso di buprenorfina/naloxone è controindicato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario modificare la dose di buprenorfina/naloxone in pazienti con compromissione renale. Si raccomanda cautela nella somministrazione del medicinale a pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 mL/min) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di buprenorfina/naloxone nei bambini di età inferiore ai 15 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Solo per uso sublinguale e/o somministrazione buccale.

Per l'induzione, buprenorfina/naloxone deve essere somministrato per via sublinguale. Per la terapia di mantenimento, Suboxone film può essere somministrato per uso sublinguale e/o somministrazione buccale.

Il film non deve essere ingerito. Il film deve essere posto sotto la lingua o all'interno della guancia fino a completa dissoluzione. Si consiglia ai pazienti di inumidire la bocca prima della somministrazione. I pazienti non devono ingerire o consumare cibi o bevande fino alla completa dissoluzione del film. Una volta posizionato, il film non deve essere spostato e al paziente deve essere mostrata la tecnica di somministrazione corretta.

Per la somministrazione buccale, posizionare un film all'interno della guancia destra o sinistra. Se è necessario un altro film per ottenere la dose prescritta, posizionare un ulteriore film sul lato opposto. Il film deve essere tenuto all'interno della guancia fino a completa dissoluzione. Se è necessario un terzo film per ottenere la dose prescritta, posizionarlo all'interno della guancia destra o sinistra una volta dissolti i primi due film.

Per l'uso sublinguale, posizionare un film sotto la lingua. Se è necessario un altro film per ottenere la dose prescritta, posizionare un ulteriore film sotto la lingua, sul lato opposto. Il film deve essere tenuto sotto la lingua fino a completa dissoluzione. Se è necessario un terzo film per ottenere la dose prescritta, posizionarlo sotto la lingua una volta dissolti i primi due film.

Una dose giornaliera può essere costituita da più film di Suboxone di diverso dosaggio. Questi possono essere assunti contemporaneamente o in due porzioni separate. La seconda porzione deve essere assunta per via sublinguale e/o somministrazione buccale immediatamente dopo la dissoluzione della prima.

Non devono essere somministrati più di due film contemporaneamente. Assicurarsi che i film non si sovrappongano.

Il film non è formulato per essere diviso o frazionato in dosi più piccole.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Severa insufficienza respiratoria
- Severa compromissione epatica
- Alcolismo acuto o *delirium tremens*
- Somministrazione concomitante di antagonisti degli oppioidi (naltrexone, nalmefene) per il trattamento della dipendenza da alcol o da oppioidi

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Uso improprio, abuso e diversione

Così come accade per altri oppioidi, legali o illeciti, la buprenorfina può essere oggetto di uso improprio o di abuso. Alcuni dei rischi di uso improprio e abuso includono overdose, diffusione di infezioni virali di origine ematogena o infezioni locali e sistemiche, depressione respiratoria e danni epatici. L'uso improprio di buprenorfina da parte di qualcuno che non sia il paziente indicato pone il rischio aggiuntivo di nuovi soggetti con dipendenza da sostanze che usano la buprenorfina come sostanza d'abuso principale; ciò potrebbe verificarsi se il medicinale viene distribuito per uso illecito direttamente dal paziente a cui il farmaco è destinato, oppure se il medicinale non viene salvaguardato dal furto.

Il trattamento subottimale con buprenorfina/naloxone può provocare l'uso improprio da parte del paziente, portando a sovradosaggio o all'abbandono del trattamento. Un paziente che riceve una dose insufficiente di buprenorfina/naloxone può continuare a rispondere ai sintomi di astinenza non controllati ricorrendo ad automedicazione con oppioidi, alcol o altri sedativi ipnotici come le benzodiazepine.

Per ridurre al minimo il rischio di uso improprio, abuso e diversione, si devono adottare precauzioni appropriate nel prescrivere e distribuire la buprenorfina, ad esempio evitare di prescrivere più rinnovi in una fase precoce del trattamento ed eseguire visite di follow-up con un monitoraggio clinico adeguato alle esigenze del paziente.

L'associazione di buprenorfina e naloxone in Suboxone mira a scoraggiare l'uso improprio e l'abuso di buprenorfina. Si ritiene che l'uso improprio endovenoso o intranasale di Suboxone sia meno probabile rispetto alla sola buprenorfina, dal momento che il naloxone contenuto in questo medicinale può causare la precipitazione dell'astinenza in individui dipendenti da eroina, metadone o altri agonisti degli oppioidi.

Disturbi respiratori legati al sonno

Gli oppioidi possono causare disturbi respiratori legati al sonno, incluse l'apnea centrale del sonno (CSA) e l'ipossiemia correlata al sonno. L'uso di oppioidi aumenta il rischio di CSA in modo dose-dipendente. Nei pazienti che presentano CSA, prendere in considerazione la riduzione del dosaggio totale di oppioidi.

Depressione respiratoria

Sono stati riportati alcuni casi di decesso dovuto a depressione respiratoria, in particolare quando buprenorfina è stata utilizzata in associazione con benzodiazepine (vedere paragrafo 4.5) oppure quando buprenorfina non è stata utilizzata secondo quanto riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto. Sono stati segnalati casi di decesso anche in associazione alla somministrazione concomitante di buprenorfina e altri depressori come alcol o altri oppioidi. La somministrazione di buprenorfina ad alcuni individui non dipendenti da oppioidi, che non tollerano gli effetti degli oppioidi, può causare depressione respiratoria potenzialmente fatale.

Questo medicinale deve essere utilizzato con cautela in pazienti affetti da asma o insufficienza respiratoria (ad es. Malattia polmonare ostruttiva cronica, cor polmonare, riserva respiratoria ridotta,

ipossia, ipercapnia, depressione respiratoria preesistente o cifoscoliosi (deviazione della colonna vertebrale che può portare ad una potenziale dispnea)).

Buprenorfina/naloxone può causare depressione respiratoria severa, potenzialmente fatale, in bambini e in persone non dipendenti in caso di ingestione accidentale o intenzionale. Si devono avvisare i pazienti di conservare la bustina in sicurezza, di non aprirla mai in anticipo, di tenerla fuori dalla portata dei bambini e di altri familiari e di non assumere questo medicinale in presenza di bambini. In caso di ingestione accidentale o sospetta chiamare immediatamente il pronto soccorso.

Depressione del sistema nervoso centrale

Buprenorfina/naloxone può causare sonnolenza, in particolare in caso di assunzione concomitante di alcol o altri depressori del sistema nervoso centrale (SNC) (come benzodiazepine, tranquillanti, sedativi o ipnotici; vedere paragrafi 4.5 e 4.7).

Rischio derivante dall'uso concomitante di medicinali sedativi quali benzodiazepine o farmaci correlati

L'uso concomitante di buprenorfina/naloxone e medicinali sedativi, quali benzodiazepine o farmaci correlati, può provocare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di tali rischi, la prescrizione concomitante di questi medicinali sedativi deve essere riservata a pazienti per i quali non sono possibili opzioni di trattamento alternative. Qualora si decida di prescrivere buprenorfina/naloxone in concomitanza con medicinali sedativi, si deve utilizzare la dose efficace più bassa dei sedativi, e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile. I pazienti devono essere osservati attentamente per rilevare segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, si raccomanda fortemente di informare i pazienti e chi si prende cura di loro di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Sindrome da serotonina

La somministrazione concomitante di Suboxone e di altri agenti serotoninergici, come gli inibitori delle monoaminossidasi (anti-MAO), gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), gli inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI) o gli antidepressivi triciclici può provocare la sindrome serotonergica, un'affezione potenzialmente rischiosa per la vita (vedere paragrafo 4.5).

Nel caso in cui sia clinicamente giustificato un trattamento concomitante con altri agenti serotoninergici, si consiglia un'attenta osservazione del paziente, in particolare all'inizio del trattamento e agli incrementi di dose.

I sintomi della sindrome serotoninergica possono comprendere alterazioni dello stato mentale, instabilità autonoma, anomalie neuromuscolari e/o sintomi gastrointestinali.

Se si sospetta la sindrome serotoninergica, è necessario considerare una riduzione della dose o una sospensione della terapia, a seconda della severità dei sintomi.

Dipendenza

La buprenorfina è un agonista parziale che si lega ai recettori μ (mu)-oppioidi e la somministrazione cronica produce dipendenza del tipo oppioide. Gli studi sugli animali, nonché l'esperienza clinica, hanno dimostrato che buprenorfina può produrre dipendenza, ma a un livello inferiore rispetto a un agonista completo, ad es. la morfina.

Non è raccomandata la brusca interruzione del trattamento, dal momento che potrebbe causare una sindrome da astinenza la cui insorgenza potrebbe essere ritardata.

Epatite ed eventi epatici

Sono stati riportati casi di danno epatico acuto in soggetti dipendenti da oppioidi, sia nelle sperimentazioni cliniche sia nelle segnalazioni post-marketing delle reazioni avverse. Lo spettro delle anomalie varia dall'aumento transitorio asintomatico delle transaminasi epatiche a casi di insufficienza

epatica, necrosi epatica, sindrome epatorenale, encefalopatia epatica e decesso. In molti casi la presenza di preesistente danno mitocondriale (malattia genetica, anomalie degli enzimi epatici, infezione da virus dell'epatite B o dell'epatite C, abuso di alcol, anoressia, uso concomitante di altri medicinali potenzialmente epatotossici) e l'uso continuo di sostanze d'abuso per via iniettiva possono avere un ruolo causale o aggiuntivo. Questi fattori sottostanti devono essere considerati prima di prescrivere buprenorfina/naloxone e durante il trattamento. Laddove si sospetti un evento epatico, è necessario condurre un'ulteriore valutazione biologica ed eziologica. In base ai risultati, il medicinale può essere sospeso con cautela, al fine di prevenire i sintomi di astinenza e il nuovo ricorso all'uso di sostanze illecite. Qualora si decida di continuare il trattamento, è necessario monitorare attentamente la funzionalità epatica.

Precipitazione della sindrome di astinenza da oppioidi

Nell'iniziare il trattamento con buprenorfina/naloxone, il medico deve essere consapevole del profilo di agonista parziale di buprenorfina e come questa possa precipitare i sintomi di astinenza nei pazienti dipendenti da oppioidi, in modo particolare nel caso in cui la somministrazione avvenga a meno di 6 ore dall'assunzione dell'ultima dose di eroina o altro oppioide a breve durata d'azione, oppure nel caso in cui la somministrazione avvenga a meno di 24 ore dall'assunzione dell'ultima dose di metadone. Poiché sono stati segnalati sintomi di astinenza, è necessario monitorare i pazienti durante il periodo di passaggio da buprenorfina o metadone a buprenorfina/naloxone. Al fine di evitare la precipitazione dei sintomi di astinenza, l'induzione con buprenorfina/naloxone deve essere intrapresa in presenza di sintomi oggettivi di astinenza (vedere paragrafo 4.2).

I sintomi di astinenza possono essere associati anche a dosaggio subottimale.

Compromissione epatica

Gli effetti della compromissione epatica sulla farmacocinetica di buprenorfina e naloxone sono stati valutati in uno studio post-marketing. Poiché sia la buprenorfina sia il naloxone sono ampiamente metabolizzati nel fegato, entrambi i loro livelli plasmatici sono risultati più elevati nei pazienti con compromissione epatica moderata e severa, rispetto ai soggetti sani. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di astinenza da oppioidi precipitata, tossicità o sovradosaggio causato da livelli aumentati di naloxone e/o di buprenorfina.

Prima di iniziare la terapia si raccomanda l'esecuzione di prove di funzionalità epatica basale e la documentazione dello stato dell'epatite virale. I pazienti positivi per epatite virale, sottoposti a trattamento concomitante con altri medicinali (vedere paragrafo 4.5) e/o affetti da disfunzione epatica presentano un maggiore rischio di danno epatico. Si raccomanda un monitoraggio regolare della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.4).

Buprenorfina/naloxone deve essere utilizzato con cautela in pazienti con compromissione epatica moderata (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). In pazienti con insufficienza epatica severa l'uso di buprenorfina/naloxone è controindicato.

Compromissione renale

L'eliminazione per via renale può essere prolungata, dal momento che il 30 % della dose somministrata viene eliminato per via renale. I metaboliti della buprenorfina si accumulano nei pazienti con insufficienza renale. Si raccomanda cautela nella somministrazione a pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 mL/min) (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Inibitori del CYP3A4

I medicinali che inibiscono l'enzima CYP3A4 possono produrre un aumento delle concentrazioni di buprenorfina. Può essere necessaria una riduzione della dose di buprenorfina/naloxone. Nei pazienti già trattati con inibitori del CYP3A4, la dose di buprenorfina/naloxone deve essere accuratamente

titolata, dal momento che un dosaggio ridotto può essere sufficiente per questi pazienti (vedere paragrafo 4.5).

Effetti della classe di farmaci

Gli oppioidi possono indurre ipotensione ortostatica nei pazienti ambulatoriali.

Gli oppioidi possono aumentare la pressione del liquido cerebrospinale provocando crisi convulsive, pertanto devono essere usati con cautela in pazienti con trauma cranico, lesioni intracraniche, in altre condizioni in cui la pressione del liquido cerebrospinale può essere aumentata o in pazienti con anamnesi di crisi convulsive.

Gli oppioidi devono essere usati con cautela in pazienti che soffrono di ipotensione, ipertrofia della prostata o stenosi uretrale.

La miosi indotta da oppioidi, i cambiamenti del livello di coscienza o della percezione del dolore come sintomo della patologia possono interferire con la valutazione del paziente, confondere la diagnosi o nascondere il decorso clinico di patologie concomitanti.

Gli oppioidi devono essere usati con cautela in pazienti che soffrono di mixedema, ipotiroidismo o insufficienza corticosurrenale (ad es. malattia di Addison).

È stato riscontrato che gli oppioidi aumentano la pressione intracoleddocale; pertanto, devono essere usati con cautela in pazienti con disfunzione del tratto biliare.

Gli oppioidi devono essere somministrati con cautela in pazienti anziani o debilitati.

In base all'esperienza con la morfina, l'uso concomitante di inibitori delle monoamminossidasi (IMAO) può esacerbare gli effetti degli oppioidi (vedere paragrafo 4.5).

Eccipienti

Questo medicinale contiene maltitolo liquido. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene giallo tramonto (E 110), che può causare reazioni allergiche.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per film, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Popolazione pediatrica

Uso negli adolescenti (età 15-< 18)

A causa della mancanza di dati relativi agli adolescenti (età 15-< 18), i pazienti in questa fascia d'età devono essere monitorati più attentamente durante il trattamento.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Buprenorfina/naloxone non deve essere assunto con:

- Bevande alcoliche o medicinali contenenti alcol, poiché l'alcol aumenta l'effetto sedativo di buprenorfina (vedere paragrafo 4.7).

Buprenorfina/naloxone deve essere usato con cautela se somministrato insieme a:

- Sedativi quali benzodiazepine o farmaci correlati
L'uso concomitante di oppioidi con medicinali sedativi, quali benzodiazepine o farmaci correlati, aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa di un effetto depressivo additivo sul SNC. La dose e la durata dell'uso concomitante dei medicinali sedativi devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4). I pazienti devono essere avvisati

dell'estremo pericolo legato all'autosomministrazione di benzodiazepine non prescritte durante l'assunzione di questo medicinale e sarà inoltre opportuno rammentare che l'uso di benzodiazepine in concomitanza con questo medicinale dovrà avvenire unicamente in base alle indicazioni del proprio medico (vedere paragrafo 4.4).

- Altri depressori del sistema nervoso centrale, altri derivati oppioidi (ad es. metadone, analgesici e antitussivi), alcuni antidepressivi, sedativi antagonisti dei recettori H1, barbiturici, ansiolitici diversi dalle benzodiazepine, neurolettici, clonidina e sostanze correlate: queste combinazioni aumentano la depressione del sistema nervoso centrale. Il ridotto livello di vigilanza può rendere pericoloso la guida di veicoli e l'uso di macchinari.
- Inoltre, può essere difficile raggiungere un'adeguata analgesia quando viene somministrato un agonista completo degli oppioidi in pazienti trattati con buprenorfina/naloxone. Pertanto, con un agonista completo degli oppioidi esiste il possibile rischio di sovradosaggio, soprattutto quando si tenta di contrastare gli effetti dell'agonista parziale buprenorfina o quando i livelli plasmatici di buprenorfina stanno diminuendo.
- Medicinali serotoninergici, come gli inibitori delle monoamminossidasi (anti-MAO), gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), gli inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI) o gli antidepressivi triciclici in quanto aumenta il rischio di sindrome serotoninergica, un'affezione potenzialmente rischiosa per la vita (vedere paragrafo 4.4).
- Naltrexone e nalmefene sono antagonisti degli oppioidi in grado di bloccare gli effetti farmacologici della buprenorfina. La somministrazione concomitante durante il trattamento con buprenorfina/naloxone è controindicata, a causa dell'interazione potenzialmente pericolosa che può scatenare l'improvvisa comparsa di sintomi intensi e prolungati di astinenza da oppioidi (vedere paragrafo 4.3).
- Inibitori del CYP3A4: uno studio di interazione di buprenorfina con ketoconazolo (un potente inibitore del CYP3A4) ha evidenziato un aumento della C_{max} e dell'AUC (area sotto la curva) di buprenorfina (rispettivamente 50% e 70%) e, in misura inferiore, di norbuprenorfina. I pazienti trattati con Suboxone devono essere attentamente monitorati e potrebbero necessitare di una riduzione del dosaggio in caso di associazione con potenti inibitori del CYP3A4 (ad es. inibitori delle proteasi quali ritonavir, nelfinavir o indinavir o antifungini azolici come ketoconazolo o itraconazolo, antibiotici macrolidi).
- Induttori del CYP3A4: l'uso concomitante di induttori del CYP3A4 e buprenorfina può ridurre le concentrazioni plasmatiche di buprenorfina, determinando potenzialmente un trattamento subottimale della dipendenza da oppioidi con buprenorfina. Si raccomanda di monitorare con attenzione i pazienti in trattamento con buprenorfina/naloxone in caso di somministrazione concomitante di tali induttori (ad es. fenobarbital, carbamazepina, fenitoina, rifampicina). Può essere necessario aggiustare il dosaggio di buprenorfina o dell'induttore del CYP3A4 di conseguenza.
- In base all'esperienza con la morfina, l'uso concomitante di IMAO può esacerbare gli effetti degli oppioidi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di buprenorfina/naloxone in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio per gli esseri umani non è noto.

Verso il termine della gravidanza buprenorfina può indurre depressione respiratoria nel neonato, anche dopo un breve periodo di somministrazione. La somministrazione a lungo termine di buprenorfina durante gli ultimi tre mesi di gravidanza può determinare sindrome di astinenza nel neonato (ad es. ipertonia, tremore neonatale, agitazione neonatale, mioclono o convulsioni). La sindrome in genere è ritardata da diverse ore a vari giorni dopo la nascita.

A causa della lunga emivita della buprenorfina, si deve considerare un monitoraggio neonatale per diversi giorni al termine della gravidanza, per prevenire il rischio di depressione respiratoria o sindrome di astinenza nei neonati.

Inoltre, il medico deve valutare l'uso di buprenorfina/naloxone durante la gravidanza. Buprenorfina/naloxone deve essere usato durante la gravidanza solo se i possibili benefici superano i potenziali rischi per il feto.

Allattamento

Non è noto se naloxone sia escreto nel latte materno. Buprenorfina e i suoi metaboliti sono escreti nel latte materno. Nei ratti, è stato rilevato che buprenorfina inibisce l'allattamento. Si raccomanda pertanto di interrompere l'allattamento durante il trattamento con Suboxone.

Fertilità

Gli studi sugli animali hanno mostrato una riduzione della fertilità femminile ad alte dosi (esposizione sistemica > 2,4 volte l'esposizione umana alla dose massima raccomandata di 24 mg di buprenorfina, in base all'AUC; vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Buprenorfina/naloxone altera in modo lieve o moderato la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari quando somministrato a pazienti dipendenti da oppioidi. Questo medicinale può causare sonnolenza, capogiro, o pensiero confuso, soprattutto durante l'induzione del trattamento e l'adattamento del dosaggio. Se assunto insieme ad alcol o depressori del sistema nervoso centrale, è probabile che l'effetto sia più marcato (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

I pazienti devono essere avvisati di prestare attenzione durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari pericolosi, nel caso in cui buprenorfina/naloxone pregiudichi la capacità di intraprendere tali attività.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse correlate al trattamento riportate più frequentemente durante gli studi clinici registrativi sono state stipsi e sintomi comunemente associati all'astinenza da sostanze (ad es. insonnia, cefalea, nausea, iperidrosi e dolore). Alcune segnalazioni di crisi convulsive, vomito, diarrea e livelli elevati nelle prove di funzionalità epatica, sono state considerate gravi.

Le reazioni avverse correlate al trattamento segnalate più comunemente in associazione alla somministrazione sublinguale o buccale di buprenorfina/naloxone sono state rispettivamente ipoestesia orale ed eritema della mucosa orale. Altre reazioni avverse correlate al trattamento segnalate da più di un paziente sono state stipsi, glossodinia e vomito.

Elenco tabulato delle reazioni avverse

Sono incluse anche le reazioni avverse segnalate durante la vigilanza post-marketing.

La frequenza dei possibili effetti indesiderati elencati di seguito viene definita usando la seguente convenzione:

Molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Reazioni avverse correlate al trattamento segnalate nelle sperimentazioni cliniche e durante la vigilanza post-marketing su buprenorfina/naloxone

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
<i>Infezioni ed infestazioni</i>		Influenza, Infezione, Faringite, Rinite,	Infezione delle vie urinarie, Infezione della vagina	
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>			Anemia, Leucocitosi, Leucopenia, Linfadenopatia, Trombocitopenia	
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>			Ipersensibilità	Shock anafilattico
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>			Appetito ridotto, Iperglicemia, Iperlipidemia, Ipoglicemia	
<i>Disturbi psichiatrici</i>	Insonnia	Ansia, Depressione, Riduzione della libido, Nervosismo, Pensiero anormale	Sogni anormali, Agitazione, Apatia, Depersonalizzazione, Dipendenza da sostanze d'abuso, Umore euforico, Ostilità	Allucinazioni
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Cefalea	Emicrania, Capogiro, Ipertonia, Parestesia, Sonnolenza,	Amnesia, Alterazione dell'attenzione, Ipercinesia, Crisi convulsiva, Disturbo dell'eloquio, Tremore	Encefalopatia epatica, Sincope
<i>Patologie dell'occhio</i>		Ambliopia, Affezione lacrimale	Congiuntivite, Miosi, Visione offuscata	
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>				Vertigini
<i>Patologie cardiache</i>			Angina pectoris, Bradicardia, Infarto del miocardio, Palpitazioni, Tachicardia	
<i>Patologie vascolari</i>		Ipertensione, Vasodilatazione	Ipotensione	Ipotensione ortostatica
<i>Patologie</i>		Tosse	Asma,	Broncospasmo,

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
<i>respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>			Dispnea, Sbadiglio	Depressione respiratoria
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Stipsi, Nausea	Dolore addominale, Diarrea, Dispepsia, Flatulenza, Eritema della mucosa orale, Vomito	Ipoestesia orale, Glossodinia, Ulcerazione della bocca, Edema in bocca, Dolore orale, Parestesia orale, Alterazione del colore della lingua	Glossite, Stomatite
<i>Patologie epatobiliari</i>		Funzione epatica anormale		Epatite, Epatite acuta, Ittero, Necrosi epatica, Sindrome epatorenale
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Iperidrosi	Prurito, Eruzione cutanea, Orticaria	Acne, Alopecia, Dermatite esfoliativa, Cute secca, Massa cutanea	Angioedema
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>		Dolore dorsale, Artralgia, Spasmi muscolari, Mialgia	Artrite	
<i>Patologie renali e urinarie</i>		Alterazione dell'urina	Albuminuria, Disuria, Ematuria, Nefrolitiasi, Ritenzione di urina	
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>		Disfunzione erettile	Amenorrea, Disturbo dell'eiaculazione, Menorragia, Metrorragia	
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Sindrome di astinenza da sostanza d'abuso	Astenia, Dolore toracico, Brividi, Piressia, Malessere, Dolore, Edema periferico	Ipotermia	Sindrome da astinenza da sostanza d'abuso neonatale
<i>Esami diagnostici</i>		Prova di funzionalità epatica anormale, Peso diminuito	Creatinina ematica aumentata	Transaminasi aumentate
<i>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da</i>		Lesione	Colpo di calore, Avvelenamento (intossicazione)	

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
<i>procedura</i>				

Descrizione di reazioni avverse selezionate

In caso di uso improprio per via endovenosa, alcune reazioni avverse sono attribuite all'uso improprio piuttosto che al medicinale e comprendono reazioni locali, talvolta settiche (ascesso, cellulite), e sono state segnalate epatite acuta potenzialmente severa e altre infezioni, come polmonite ed endocardite (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti che presentano una spiccata dipendenza da sostanze d'abuso, l'iniziale somministrazione di buprenorfina può produrre una sindrome di astinenza da sostanze simile a quella associata al naloxone (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

La depressione respiratoria conseguente a una depressione del sistema nervoso centrale è il principale sintomo che richiede un intervento in caso di sovradosaggio, in quanto può evolvere fino all'arresto respiratorio e al decesso. I segni di sovradosaggio possono includere anche sonnolenza, ambliopia, miosi, ipotensione, nausea, vomito e/o disturbi dell'eloquio.

Trattamento

Devono essere adottate misure generali di supporto, incluso un accurato monitoraggio delle condizioni respiratorie e cardiache del paziente. È necessario istituire un trattamento sintomatico della depressione respiratoria e adottare le misure di terapia intensiva standard. Devono essere garantite la pervietà delle vie aeree e la ventilazione assistita o controllata. Il paziente deve essere trasferito in un ambiente dotato di una struttura di rianimazione completa.

Se il paziente vomita, occorre prestare attenzione per impedire l'aspirazione del vomito.

Si raccomanda l'uso di un antagonista degli oppioidi (ad es. naloxone), nonostante il modesto effetto che potrebbe avere nel contrastare i sintomi respiratori di buprenorfina rispetto a quello esercitato nei confronti di agonisti completi degli oppioidi.

Se si usa naloxone, la lunga durata d'azione di buprenorfina deve essere presa in considerazione nel determinare la durata del trattamento e della sorveglianza medica necessaria per contrastare gli effetti di un sovradosaggio. Il naloxone può essere eliminato più rapidamente della buprenorfina, consentendo la ricomparsa dei sintomi da sovradosaggio di buprenorfina precedentemente controllati, pertanto può essere necessaria un'infusione continua. Se non è possibile eseguire l'infusione, possono essere necessarie somministrazioni ripetute di naloxone. La velocità delle infusioni endovenose continue deve essere titolata in base alla risposta del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci del sistema nervoso centrale, farmaci utilizzati nei disturbi da dipendenza, codice ATC: N07BC51.

Meccanismo d'azione

La buprenorfina è un agonista parziale/antagonista degli oppioidi che si lega ai recettori oppioidi μ e κ (kappa) del cervello. La sua attività nel trattamento di mantenimento con oppioidi è attribuita alle sue proprietà di lenta dissociazione dai recettori μ -oppioidi che potrebbero, a lungo termine, ridurre il ricorso all'uso di sostanze nei pazienti dipendenti.

Effetti tetto degli agonisti degli oppioidi sono stati osservati nel corso di studi clinici di farmacologia in soggetti con dipendenza da oppioidi.

Il naloxone è un antagonista dei recettori μ -oppioidi. Se somministrato per via orale o sublinguale nelle dosi consuete a pazienti in astinenza da oppioidi, naloxone manifesta un effetto farmacologico scarso o nullo, a causa del suo quasi totale metabolismo di primo passaggio. Tuttavia, se somministrato per via endovenosa a persone dipendenti da oppioidi, la presenza di naloxone in Suboxone produce marcati effetti oppioidi antagonisti e astinenza da oppioidi, scoraggiandone così l'abuso per via endovenosa.

Efficacia e sicurezza clinica

I dati di efficacia e di sicurezza per buprenorfina/naloxone derivano principalmente da una sperimentazione clinica della durata di un anno, che comprendeva un confronto randomizzato, in doppio cieco, di 4 settimane, tra buprenorfina/naloxone, buprenorfina e placebo seguito da uno studio di sicurezza di 48 settimane di buprenorfina/naloxone. In questa sperimentazione, 326 soggetti con dipendenza da eroina sono stati randomizzati a buprenorfina/naloxone 16 mg al giorno, buprenorfina 16 mg al giorno o placebo. Per i soggetti randomizzati a uno dei trattamenti attivi, la somministrazione iniziava con 8 mg di buprenorfina il Giorno 1, seguiti da 16 mg (due dosi da 8 mg) di buprenorfina il Giorno 2. Il Giorno 3, i soggetti randomizzati alla somministrazione di buprenorfina/naloxone sono passati alla compressa contenente l'associazione. I soggetti sono stati sottoposti a osservazione quotidiana in clinica (dal lunedì al venerdì) per le valutazioni relative a dosaggio ed efficacia. Venivano fornite dosi da portare a casa per i fine settimana. L'obiettivo primario dello studio consisteva nel valutare individualmente l'efficacia di buprenorfina e di buprenorfina/naloxone rispetto al placebo. La percentuale di campioni di urina trisettimanali risultati negativi per gli oppioidi non oggetto dello studio era statisticamente superiore sia per buprenorfina/naloxone rispetto al placebo ($p < 0,0001$) sia per buprenorfina rispetto al placebo ($p < 0,0001$).

In uno studio in doppio cieco, a gruppi paralleli, con doppio placebo, che confrontava una soluzione etanolica di buprenorfina rispetto a un controllo attivo con un agonista completo, 162 soggetti sono stati randomizzati alla somministrazione della soluzione etanolica sublinguale di buprenorfina pari a 8 mg/die (una dose approssimativamente paragonabile a una dose da 12 mg/die di buprenorfina/naloxone), oppure a due dosi relativamente basse di controllo attivo, una delle quali sufficientemente bassa da servire come alternativa al placebo, in una fase di induzione della durata da 3 a 10 giorni, una fase di mantenimento di 16 settimane e una fase di disintossicazione di 7 settimane. Entro il Giorno 3, la buprenorfina è stata titolata alla dose di mantenimento; mentre le dosi di controllo attivo sono state titolate in modo più graduale. In base alla ritenzione in trattamento e alla percentuale di campioni di urina trisettimanali negativi per gli oppioidi non oggetto dello studio, la buprenorfina si è rivelata più efficace rispetto al basso dosaggio del controllo nel mantenere in trattamento i soggetti dipendenti da eroina e nel ridurre il consumo di oppioidi da parte di tali soggetti durante il trattamento. L'efficacia di buprenorfina 8 mg al giorno era simile a quella della dose moderata di controllo attivo, ma l'equivalenza non è stata dimostrata.

In uno studio clinico controllato randomizzato, multicentrico, 92 pazienti sono stati trattati con Suboxone film o Suboxone compresse sublinguali dopo un periodo di rodaggio di 7 giorni con Suboxone compresse sublinguali. Il tempo medio necessario per la dissoluzione visibile delle compresse sublinguali è stato di 4 minuti, mentre la dissoluzione del film sublinguale ha richiesto in media 3 minuti. Per quanto concerne la possibilità di rimuovere i film applicati per via sublinguale, è stato dimostrato che, dopo 30 secondi dall'applicazione di un singolo film, nessuno dei partecipanti allo studio è stato in grado di rimuovere il film, in parte o totalmente. Tuttavia, quando sono stati somministrati 2 o più film, i partecipanti avevano una maggiore probabilità di riuscire a rimuovere il film in parte o totalmente dopo 30 secondi. Non devono essere somministrati più di due film contemporaneamente (vedere paragrafo 4.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Buprenorfina

Assorbimento

La buprenorfina, quando assunta per via orale, va incontro a metabolismo di primo passaggio con N-dealchilazione e glucuroconiugazione nell'intestino tenue e nel fegato. L'uso di questo medicinale per via orale è quindi inappropriato.

I livelli plasmatici di buprenorfina sono risultati aumentati con l'incremento della dose sublinguale di buprenorfina/naloxone. Si è osservata un'ampia variabilità interindividuale nei livelli plasmatici di buprenorfina, ma all'interno dei soggetti la variabilità è risultata bassa.

Tabella 2. Parametri farmacocinetici (media ± DS) di buprenorfina e naloxone dopo somministrazione sublinguale di Suboxone film

Parametro PK	Dose di Suboxone film (mg)			
	2 mg/0,5 mg	4 mg / 1 mg*	8 mg / 2 mg	12 mg / 3 mg
Buprenorfina				
C _{max} (ng/mL)	0,947 ± 0,374	1,40 ± 0,687	3,37 ± 1,80	4,55 ± 2,50
T _{max} (h) Mediana, (min-max)	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.h/mL)	8,654 ± 2,854	13,71 ± 5,875	30,45 ± 13,03	42,06 ± 14,64
t _{1/2} (h)	33,41 ± 13,01	24,30 ± 11,03	32,82 ± 9,81	34,66 ± 9,16
Norbuprenorfina				
C _{max} (ng/mL)	0,312 ± 0,140	0,617 ± 0,311	1,40 ± 1,08	2,37 ± 1,87
T _{max} (h) Mediana, (min-max)	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.h/mL)	14,52 ± 5,776	23,73 ± 10,60	54,91 ± 36,01	71,77 ± 29,38
t _{1/2} (h)	56,09 ± 31,14	45,96 ± 40,13	41,96 ± 17,92	34,36 ± 7,92
Naloxone				
C _{max} (ng/mL)	0,054 ± 0,023	0,0698 ± 0,0378	0,193 ± 0,091	0,238 ± 0,144
T _{max} (h) Mediana, (min-max)	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.h/mL)	0,137 ± 0,043	0,204 ± 0,108	0,481 ± 0,201	0,653 ± 0,309
t _{1/2} (h)	5,00 ± 5,52	3,91 ± 3,37	6,25 ± 3,14	11,91 ± 13,80

*Non sono disponibili dati per il film con dosaggio da 4 mg/1 mg; dal punto di vista della composizione, è proporzionale al film con dosaggio da 2 mg/0,5 mg e ha le stesse dimensioni di 2 film dal dosaggio di 2 mg/0,5 mg.

Tabella 3. Variazioni dei parametri farmacocinetici per Suboxone film somministrato per via sublinguale o somministrazione buccale, in confronto a Suboxone compressa sublinguale

Dosaggio	Parametro PK	Aumento di buprenorfina			Parametro PK	Aumento di naloxone		
		Film sublinguale rispetto a compressa sublinguale	Film buccale rispetto a compressa sublinguale	Film buccale rispetto a film sublinguale		Film sublinguale rispetto a compressa sublinguale	Film buccale rispetto a compressa sublinguale	Film buccale rispetto a film sublinguale
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 più 2 × 2 mg /0,5 mg	C _{max}	-	27%	13%	C _{max}	17%	38%	19%
	AUC _{0-last}	-	23%	-	AUC _{0-last}	-	30%	19%

Nota 1. “-” rappresenta assenza di variazione quando gli intervalli di confidenza al 90% per i rapporti delle medie geometriche dei valori di C_{max} e AUC_{0-last} rientrano nel limite compreso tra l’80% e il 125%.

Nota 2. Non sono disponibili dati per il film con dosaggio da 4 mg/1 mg; dal punto di vista della composizione, è proporzionale al film con dosaggio da 2 mg/0,5 mg e ha le stesse dimensioni di 2 film dal dosaggio di 2 mg/0,5 mg.

Distribuzione

L’assorbimento di buprenorfina è seguito da una rapida fase di distribuzione (emivita di distribuzione compresa tra 2 e 5 ore).

La buprenorfina è altamente lipofila, il che determina un rapido passaggio della barriera ematoencefalica.

La buprenorfina si lega per circa il 96% alle proteine, principalmente alle alfa e beta globuline.

Biotrasformazione

La buprenorfina è metabolizzata principalmente per N-dealchilazione da parte del CYP3A4 nei microsomi epatici. La molecola progenitrice e il metabolita dealchilato principale, la norbuprenorfina, subiscono una successiva glucuronazione. La norbuprenorfina si lega ai recettori oppioidi *in vitro*; tuttavia, non è noto se norbuprenorfina contribuisca all’effetto complessivo di buprenorfina/naloxone.

Eliminazione

L’eliminazione della buprenorfina è bi- o tri-esponenziale e l’emivita media di eliminazione terminale dal plasma è riportata nella Tabella 2.

La buprenorfina viene eliminata nelle feci (~70%) per escrezione biliare dei metaboliti glucuronati, mentre il resto (~30%) viene eliminato nelle urine.

Linearità/Non linearità

La C_{max} e l’AUC della buprenorfina aumentano in modo lineare con l’incremento della dose (nell’intervallo compreso tra 4 e 16 mg), anche se l’aumento non è stato direttamente proporzionale alla dose.

Naloxone

Assorbimento

Le concentrazioni plasmatiche medie di picco di naloxone erano troppo basse per valutare la proporzionalità alla dose e in sette degli otto soggetti sottoposti a test che avevano livelli plasmatici di naloxone superiori al limite di quantificazione (0,05 ng/mL), il naloxone non è stato rilevato oltre 2 ore dopo la somministrazione.

Non è stato riscontrato un effetto del naloxone sulla farmacocinetica della buprenorfina e sia le compresse sublinguali di buprenorfina sia il film sublinguale di buprenorfina/naloxone producono concentrazioni plasmatiche di buprenorfina simili.

Distribuzione

Il naloxone si lega per circa il 45% alle proteine, principalmente all'albumina.

Biotrasformazione

Il naloxone è metabolizzato nel fegato, principalmente per coniugazione con acido glucuronico e viene escreto nelle urine.

Il naloxone subisce glucuronazione diretta a naloxone 3-glucuronide, oltre a N-dealchilazione e riduzione del gruppo 6-oxo.

Eliminazione

Il naloxone viene escreto nelle urine, con un'emivita media di eliminazione dal plasma compresa tra 2 e 12 ore.

Popolazioni speciali

Anziani

Non sono disponibili dati farmacocinetici in pazienti anziani.

Compromissione renale

L'eliminazione per via renale riveste un ruolo relativamente modesto (~30 %) nella clearance complessiva di buprenorfina/naloxone. Non è necessaria una modifica della dose in base alla funzionalità renale, si raccomanda tuttavia cautela in caso di somministrazione a soggetti con compromissione renale seria (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica

L'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica della buprenorfina è stato valutato in uno studio post-marketing. La Tabella 4 riassume i risultati di una sperimentazione clinica in cui l'esposizione a buprenorfina e naloxone è stata determinata dopo somministrazione di una compressa sublinguale da 2,0/0,5 mg di buprenorfina/naloxone in soggetti sani e in soggetti con vari gradi di compromissione epatica.

Tabella 4. Effetto della compromissione epatica sui parametri farmacocinetici di buprenorfina e naloxone dopo somministrazione di Suboxone (variazione rispetto ai soggetti sani)

Parametro PK	Compromissione epatica lieve (Child-Pugh Classe A) (n = 9)	Compromissione epatica moderata (Child-Pugh Classe B) (n = 8)	Compromissione epatica severa (Child-Pugh Classe C) (n = 8)
Buprenorfina			
C _{max}	Aumento di 1,2 volte	Aumento di 1,1 volte	Aumento di 1,7 volte
AUC _{last}	Simile al controllo	Aumento di 1,6 volte	Aumento di 2,8 volte
Naloxone			
C _{max}	Simile al controllo	Aumento di 2,7 volte	Aumento di 11,3 volte
AUC _{last}	Riduzione di 0,2 volte	Aumento di 3,2 volte	Aumento di 14,0 volte

Nel complesso, l'esposizione plasmatica di buprenorfina è aumentata di circa 3 volte nei pazienti con compromissione epatica severa, mentre l'esposizione plasmatica di naloxone è aumentata di 14 volte nei pazienti con compromissione epatica severa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'associazione di buprenorfina e naloxone è stata esaminata in studi di tossicità acuta e a dosi ripetute (fino a 90 giorni nei ratti) condotti negli animali. Non è stato osservato un aumento sinergico della tossicità. Gli effetti indesiderati erano basati sull'attività farmacologica nota delle sostanze agoniste e/o antagoniste degli oppioidi.

L'associazione (4:1) di buprenorfina cloridrato e naloxone cloridrato non si è dimostrata mutagena nei test di mutazione batterica (test di Ames) e non si è rivelata clastogena in un'analisi citogenetica *in vitro* su linfociti umani o nel test del micronucleo del ratto per via endovenosa.

Studi sulla riproduzione con somministrazione orale di buprenorfina:naloxone (rapporto 1:1) hanno evidenziato embriofetali nei ratti in presenza di tossicità materna a tutte le dosi. La dose più bassa studiata ha rappresentato multipli di esposizione pari a 1 volta per buprenorfina e a 5 volte per naloxone, alla massima dose terapeutica umana calcolata sulla base di mg/m². Nei conigli non è stata osservata tossicità dello sviluppo a dosi tossiche per la madre. Inoltre, non è stata osservata teratogenicità in ratti e conigli. Non sono stati condotti studi peri-postnatali con buprenorfina/naloxone; tuttavia, la somministrazione orale materna di buprenorfina a dosi elevate durante la gestazione e l'allattamento ha determinato parto difficoltoso (possibile conseguenza dell'effetto sedativo di buprenorfina), elevata mortalità neonatale e lieve ritardo nello sviluppo di alcune funzioni neurologiche (riflesso di raddrizzamento su una superficie e di trasalimento) in ratti neonati.

Nei ratti, la somministrazione nella dieta di buprenorfina/naloxone a livelli di dose pari o superiori a 500 ppm ha prodotto un calo della fertilità, dimostrato da una riduzione dei tassi di concepimento femminile. Una dose nella dieta di 100 ppm (esposizione stimata pari a circa 2,4 volte per buprenorfina a una dose umana di 24 mg di buprenorfina/naloxone basata sull'AUC, i livelli plasmatici di naloxone erano inferiori al limite di rilevazione nei ratti) non ha prodotto effetti avversi sulla fertilità femminile.

Uno studio di carcinogenicità con buprenorfina/naloxone è stato condotto nei ratti a dosi di 7 mg/kg/die, 30 mg/kg/die e 120 mg/kg/die, con multipli di esposizione stimata da 3 a 75 volte, secondo una dose sublinguale giornaliera umana di 16 mg calcolata sulla base di mg/m². In tutti i gruppi di dosaggio sono stati osservati aumenti statisticamente significativi dell'incidenza di adenomi benigni delle cellule interstiziali testicolari (cellule di Leydig).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Macrogol
Maltitolo liquido
Aroma naturale di lime
Ipromellosa
Acido citrico
Acesulfame potassio
Citrato di sodio
Giallo tramonto (E 110)

Inchiostro di stampa
Propilenglicole (E 1520)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

I film sono confezionati in bustine singole a prova di bambino, costituite da quattro strati composti di polietilene tereftalato (PET), polietilene a bassa densità (LDPE), pellicola di alluminio e polietilene a bassa densità (LDPE), termosigillati ai bordi.

Confezioni: 7 × 1, 14 × 1 e 28 × 1 film sublinguali.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublino 2
D02 DK44
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Suboxone 2 mg/0.5 mg film sublinguale

EU/1/06/359/007 7 × 1 film sublinguale

EU/1/06/359/008 14 × 1 film sublinguale

EU/1/06/359/009 28 × 1 film sublinguale

Suboxone 4 mg/1 mg film sublinguale

EU/1/06/359/010 7 × 1 film sublinguale

EU/1/06/359/011 14 × 1 film sublinguale

EU/1/06/359/012 28 × 1 film sublinguale

Suboxone 8 mg/2 mg film sublinguale

EU/1/06/359/013 7 × 1 film sublinguale

EU/1/06/359/014 14 × 1 film sublinguale

EU/1/06/359/015 28 × 1 film sublinguale

Suboxone 12 mg/3 mg film sublinguale
EU/1/06/359/016 7 × 1 film sublinguale
EU/1/06/359/017 14 × 1 film sublinguale
EU/1/06/359/018 28 × 1 film sublinguale

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 settembre 2006

Data dell'ultimo rinnovo: 16 settembre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublino 2
D02 DK44
Irlanda

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica speciale e limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONE DA 7 e 28 COMPRESSE DA 2 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Suboxone 2 mg/0,5 mg compresse sublinguali
buprenorfina/naloxone

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa sublinguale contiene 2 mg di buprenorfina (come cloridrato) e 0,5 mg di naloxone (come cloridrato diidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7 compresse sublinguali
28 compresse sublinguali

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sublinguale.
Non ingerire.
Tenere la compressa sotto la lingua fino a completa dissoluzione.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublino 2
D02 DK44
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/06/359/001 7 compresse sublinguali da 2 mg
EU/1/06/359/002 28 compresse sublinguali da 2 mg

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Suboxone 2 mg/0,5 mg compresse sublinguali

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

CONFEZIONE DA 7 e 28 COMPRESSE DA 2 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Suboxone 2 mg/0,5 mg compresse sublinguali
buprenorfina/naloxone

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Indivior Europe Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONE DA 7 e 28 COMPRESSE DA 8 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Suboxone 8 mg/2 mg compresse sublinguali
buprenorfina/naloxone

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa sublinguale contiene 8 mg di buprenorfina (come cloridrato) e 2 mg di naloxone (come cloridrato diidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7 compresse sublinguali
28 compresse sublinguali

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sublinguale.
Non ingerire.
Tenere la compressa sotto la lingua fino a completa dissoluzione.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublino 2
D02 DK44
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/06/359/003 7 compresse sublinguali da 8 mg
EU/1/06/359/004 28 compresse sublinguali da 8 mg

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Suboxone 8 mg/2 mg compresse sublinguali

17. UN IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

CONFEZIONE DA 7 e 28 COMPRESSE DA 8 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Suboxone 8 mg/2 mg compresse sublinguali
buprenorfina/naloxone

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Indivior Europe Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONE DA 7 e 28 COMPRESSE DA 16 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Suboxone 16 mg/4 mg compresse sublinguali
buprenorfina/naloxone

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa sublinguale contiene 16 mg di buprenorfina (come cloridrato) e 4 mg di naloxone (come cloridrato diidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7 compresse sublinguali
28 compresse sublinguali

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sublinguale.
Non ingerire.
Tenere la compressa sotto la lingua fino a completa dissoluzione.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublino 2
D02 DK44
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/06/359/005 7 compresse sublinguali da 16 mg
EU/1/06/359/006 28 compresse sublinguali da 16 mg

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Suboxone 16 mg/4 mg compresse sublinguali

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

CONFEZIONE DA 7 e 28 COMPRESSE DA 16 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Suboxone 16 mg/4 mg compresse sublinguali
buprenorfina/naloxone

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Indivior Europe Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Suboxone 2 mg/0,5 mg film sublinguale
buprenorfina/naloxone

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni film contiene 2 mg di buprenorfina (come cloridrato) e 0,5 mg di naloxone (come cloridrato diidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene maltitolo liquido e giallo tramonto (E 110)
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Film sublinguale

7 × 1 film sublinguale
14 × 1 film sublinguale
28 × 1 film sublinguale

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Solo per uso sublinguale e/o somministrazione buccale.
Non ingerire o masticare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25°C

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublino 2
D02 DK44
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Suboxone 2 mg/0,5 mg film sublinguale

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

BUSTINA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Suboxone 2 mg/0,5 mg film sublinguale
buprenorphinum/naloxonum
buprenorfina/naloxone

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

uso sublinguale e/o somministrazione buccale

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 film sublinguale

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Suboxone 4 mg/1 mg film sublinguale
buprenorfina/naloxone

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni film contiene 4 mg di buprenorfina (come cloridrato) e 1 mg di naloxone (come cloridrato diidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene maltitolo liquido e giallo tramonto (E 110)
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Film sublinguale

7 × 1 film sublinguale
14 × 1 film sublinguale
28 × 1 film sublinguale

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Solo per uso sublinguale e/o somministrazione buccale.
Non ingerire o masticare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25°C

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublino 2
D02 DK44
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Suboxone 4 mg/1 mg film sublinguale

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

BUSTINA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Suboxone 4 mg/1 mg film sublinguale
buprenorphinum/naloxonum
buprenorfina/naloxone

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

uso sublinguale e/o somministrazione buccale

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 film sublinguale

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Suboxone 8 mg/2 mg film sublinguale
buprenorfina/naloxone

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni film contiene 8 mg di buprenorfina (come cloridrato) e 2 mg di naloxone (come cloridrato diidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene maltitolo liquido e giallo tramonto (E 110)
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Film sublinguale

7 × 1 film sublinguale
14 × 1 film sublinguale
28 × 1 film sublinguale

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Solo per uso sublinguale e/o somministrazione buccale.
Non ingerire o masticare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25°C

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublino 2
D02 DK44
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Suboxone 8 mg/2 mg film sublinguale

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

BUSTINA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Suboxone 8 mg/2 mg film sublinguale
buprenorphinum/naloxonum
buprenorfina/naloxone

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

uso sublinguale e/o somministrazione buccale

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 film sublinguale

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Suboxone 12 mg/3 mg film sublinguale
buprenorfina/naloxone

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni film contiene 12 mg di buprenorfina (come cloridrato) e 3 mg di naloxone (come cloridrato diidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene maltitolo liquido e giallo tramonto (E 110)
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Film sublinguale

7 × 1 film sublinguale
14 × 1 film sublinguale
28 × 1 film sublinguale

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Solo per uso sublinguale e/o somministrazione buccale.
Non ingerire o masticare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25°C

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublino 2
D02 DK44
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Suboxone 12 mg/3 mg film sublinguale

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

BUSTINA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Suboxone 12 mg/3 mg film sublinguale
buprenorphinum/naloxonum
buprenorfina/naloxone

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

uso sublinguale e/o somministrazione buccale

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 film sublinguale

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Suboxone 2 mg/0,5 mg compresse sublinguali

Suboxone 8 mg/2 mg compresse sublinguali

Suboxone 16 mg/4 mg compresse sublinguali

buprenorfina / naloxone

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Suboxone e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Suboxone
3. Come prendere Suboxone
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Suboxone
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Suboxone e a cosa serve

Suboxone è usato per il trattamento della dipendenza da oppioidi (narcotici) come l'eroina o la morfina in tossicodipendenti che abbiano accettato di essere trattati per la loro dipendenza.

Suboxone viene usato in adulti e adolescenti di età superiore a 15 anni che ricevono anche supporto medico, sociale e psicologico.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Suboxone

Non prenda Suboxone:

- se è allergico a buprenorfina, naloxone o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se ha **gravi problemi respiratori**
- se ha **gravi problemi al fegato**
- se ha un'intossicazione da alcol, oppure tremore, sudorazione, ansia, confusione, o allucinazioni causati dall'alcol
- se sta assumendo naltrexone o nalmefene per il trattamento della dipendenza da alcol o da oppioidi.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Suboxone se ha:

- asma o altri problemi respiratori
- problemi al fegato, ad es. epatite
- pressione sanguigna bassa

- recente trauma cranico o patologia cerebrale
- patologia urinaria (in particolare correlata a ingrossamento della prostata negli uomini)
- qualsiasi patologia renale
- problemi alla tiroide
- patologia corticosurrenale (ad es. malattia di Addison)
- depressione o altre affezioni che vengono trattate con antidepressivi. L'uso di questi medicinali insieme a Suboxone può comportare la sindrome serotoninergica, una condizione che può causare la morte (vedere "Altri medicinali e Suboxone").

Aspetti importanti di cui essere a conoscenza:

- Contattare immediatamente un'unità di pronto soccorso in caso di ingestione accidentale o sospetta ingestione.

- **Osservazione supplementare**

Se ha un'età superiore a 65 anni, è possibile che il medico la tenga sotto più attenta osservazione.

- **Uso improprio e abuso**

Questo medicinale può rappresentare una tentazione per persone che abusano di medicinali da prescrizione e deve essere conservato in un luogo sicuro per proteggerlo dal furto (vedere paragrafo 5). **Non ceda questo medicinale ad altre persone. Potrebbe essere causa di morte o provocare comunque un danno.**

- **Problemi respiratori**

Alcune persone sono decedute per insufficienza respiratoria (incapacità di respirare) a causa di un uso improprio di buprenorfina o per averla assunta insieme ad altre sostanze che deprimono il sistema nervoso centrale, come alcol, benzodiazepine (tranquillanti) o altri oppioidi.

Questo medicinale può causare depressione respiratoria grave (ridotta capacità di respirare), potenzialmente fatale, in bambini e persone non dipendenti in caso di ingestione accidentale o volontaria.

- **Disturbi respiratori legati al sonno**

Suboxone può causare disturbi respiratori legati al sonno come apnea notturna (pause respiratorie durante il sonno) e ipossiemia correlata al sonno (basso livello di ossigeno nel sangue). I sintomi possono includere pause respiratorie durante il sonno, risvegli notturni dovuti a mancanza di respiro, difficoltà a mantenere il sonno o sonnolenza eccessiva durante il giorno. Se lei o un'altra persona osserva questi sintomi, contatti il medico. Il medico potrebbe prendere in considerazione una riduzione della dose.

- **Dipendenza**

Questo medicinale può causare dipendenza.

- **Sintomi di astinenza**

Questo medicinale può causare sintomi di astinenza da oppioidi, se viene assunto troppo presto dopo l'assunzione di oppioidi. Devono trascorrere almeno 6 ore dopo l'utilizzo di un oppioide a breve durata d'azione (ad es. morfina, eroina) o almeno 24 ore dopo l'utilizzo di un oppioide a lunga durata d'azione, come il metadone.

Questo medicinale può causare sintomi di astinenza anche se si interrompe l'assunzione bruscamente. Vedere paragrafo 3 "Interruzione del trattamento".

- **Danno al fegato**

Sono stati segnalati danni al fegato dopo l'assunzione di Suboxone, in particolare in caso di uso improprio del medicinale. Ciò potrebbe essere dovuto anche a infezioni virali (epatite C cronica), abuso di alcol, anoressia o uso di altri medicinali in grado di danneggiare il fegato

(vedere paragrafo 4). **Il medico può eseguire regolarmente esami del sangue per monitorare le condizioni del fegato. Informi il medico se ha problemi al fegato prima di iniziare il trattamento con Suboxone.**

- **Pressione sanguigna**

Questo medicinale può causare un abbassamento improvviso della pressione sanguigna, provocando capogiri se ci si alza troppo rapidamente dalla posizione seduta o sdraiata.

- **Diagnosi di condizioni mediche non correlate**

È possibile che questo medicinale nasconda sintomi dolorosi che potrebbero essere utili nella diagnosi di alcune patologie. Deve informare il medico dell'assunzione di questo medicinale.

Bambini e adolescenti

Non dia questo medicinale a **bambini di età inferiore a 15 anni**. Se ha un'età compresa tra 15 e 18 anni, il medico potrà tenerla sotto più attenta osservazione durante il trattamento, a causa della mancanza di dati in questa fascia d'età.

Altri medicinali e Suboxone

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Alcuni medicinali possono aumentare gli effetti indesiderati di Suboxone, che possono essere gravi. Non prenda altri medicinali durante il trattamento con Suboxone senza consultare prima il medico, in particolare:

- **Benzodiazepine** (usate per il trattamento dell'ansia o dei disturbi del sonno), come diazepam, temazepam o alprazolam. L'uso concomitante di Suboxone con medicinali sedativi, come benzodiazepine o farmaci correlati, aumenta il rischio di sonnolenza, difficoltà respiratorie (depressione respiratoria), coma e può avere esito fatale. Per questo motivo, l'uso concomitante deve essere considerato solo quando altre opzioni di trattamento non sono possibili. Tuttavia, in caso di prescrizione medica di Suboxone insieme a medicinali sedativi, la dose e la durata del trattamento concomitante devono essere limitate dal medico. Comunichi al medico tutti i medicinali sedativi che sta assumendo e segua attentamente le sue raccomandazioni relative alla dose. Potrebbe essere utile informare amici o familiari di prestare attenzione ai segni e ai sintomi sopra riportati. Contatti il medico se si manifestano tali sintomi.
- **Altri medicinali che possono provocare sonnolenza**, utilizzati per trattare malattie come l'ansia, l'insonnia, le convulsioni/crisi convulsive, il dolore. Questi tipi di medicinali possono ridurre il livello di vigilanza, rendendo difficili la guida di veicoli e l'utilizzo di macchinari. Possono causare anche depressione del sistema nervoso centrale, una condizione molto grave. Di seguito sono riportati alcuni esempi di questi tipi di medicinali:
 - Altri medicinali contenenti oppioidi, come il metadone, alcuni antidolorifici e gli inibitori della tosse.
 - Antidepressivi (usati per il trattamento della depressione), come isocarbossazide, fenelzina, selegilina, tranilcipromina e valproato, possono aumentare gli effetti di questo medicinale.
 - Antagonisti dei recettori H₁ sedativi (usati per il trattamento delle reazioni allergiche), come difenidramina e clorfenamina.
 - Barbiturici (usati per indurre il sonno o la sedazione), come fenobarbital, secobarbital.
 - Tranquillanti (usati per indurre il sonno o la sedazione), come cloralio idrato.
- **Antidepressivi** quali moclobemide, tranilcipromina, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, duloxetina, venlafaxina, amitriptilina, doxepina o trimipramina. Questi medicinali potrebbero interagire con Suboxone e potrebbero manifestarsi sintomi come contrazioni involontarie e ritmiche dei muscoli, compresi i muscoli che controllano il movimento degli occhi, agitazione, allucinazioni, coma, sudorazione eccessiva,

tremore, riflessi accentuati, aumento della tensione muscolare, febbre superiore a 38 °C. Contatti il medico in presenza di tali sintomi.

- Clonidina (usata per il trattamento della pressione sanguigna alta) può prolungare gli effetti di questo medicinale.
- Gli antiretrovirali (usati per il trattamento dell'HIV), come ritonavir, nelfinavir, indinavir, possono aumentare gli effetti di questo medicinale.
- Alcuni agenti antifungini (usati per il trattamento delle infezioni da funghi), come ketoconazolo, itraconazolo e alcuni antibiotici, possono prolungare gli effetti di questo medicinale.
- Alcuni medicinali possono ridurre gli effetti di Suboxone. Tra questi i medicinali usati per il trattamento dell'epilessia (come carbamazepina e fenitoina) e i medicinali usati per il trattamento della tubercolosi (rifampicina).
- Naltrexone e nalmefene (medicinali usati per il trattamento dei disturbi da dipendenza) possono impedire gli effetti terapeutici di Suboxone. Non devono essere assunti durante il trattamento con Suboxone perché possono causare l'improvvisa comparsa di sintomi da astinenza intensi e prolungati.

Suboxone con cibo, bevande e alcol

Non consumi alcol durante il trattamento con questo medicinale. In caso di assunzione con Suboxone, l'alcol può aumentare la sonnolenza e il rischio di insufficienza respiratoria. Non ingerisca e non consumi cibi o bevande fino alla completa dissoluzione della compressa.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. I rischi dell'uso di Suboxone nelle donne in gravidanza non sono noti. Il medico deciderà se proseguire il trattamento con un medicinale alternativo.

In caso di assunzione durante la gravidanza, soprattutto nelle ultime fasi, i medicinali come Suboxone possono causare sintomi di astinenza da sostanze, inclusi problemi respiratori, nel neonato. Questi possono comparire diversi giorni dopo la nascita.

Non allatti con latte materno durante il trattamento con questo medicinale, perché buprenorfina passa nel latte.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non guidi veicoli, non vada in bicicletta, non utilizzi strumenti o macchinari e non svolga attività pericolose **fino a quando non avrà accertato quali effetti ha questo medicinale su di lei**. Suboxone può causare sonnolenza, capogiri o provocare alterazioni del pensiero. Ciò può accadere più spesso nelle prime settimane di trattamento, quando la dose viene modificata, ma può anche accadere se beve alcol o assume altri medicinali sedativi in concomitanza con Suboxone.

Suboxone contiene lattosio e sodio.

Questo medicinale contiene lattosio. Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per unità posologica, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Suboxone

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Il suo trattamento viene prescritto e monitorato da medici esperti nel trattamento della dipendenza da sostanze d'abuso.

Il medico stabilirà la dose ottimale per lei. Durante il trattamento, il medico può modificare la dose in base alla sua risposta alla terapia.

Inizio del trattamento

La dose iniziale raccomandata per gli adulti e gli adolescenti di età superiore a 15 anni è in genere due compresse sublinguali di Suboxone da 2 mg/0,5 mg.

Questa dose può essere ripetuta per altre due volte il giorno 1, in base alle sue esigenze.

Deve essere consapevole dei chiari segni di astinenza prima di assumere la prima dose di Suboxone. Il medico le dirà quando assumere la prima dose.

- **Inizio del trattamento con Suboxone durante la dipendenza da eroina**

In caso di dipendenza da eroina o da un altro oppioide a breve durata d'azione, la prima dose deve essere assunta quando compaiono i segni di astinenza, **almeno 6 ore dopo l'ultimo utilizzo di oppioidi.**

- **Inizio del trattamento con Suboxone durante la dipendenza da metadone**

Se si assume metadone o un oppioide a lunga durata d'azione, la dose di metadone deve essere idealmente ridotta a meno di 30 mg/giorno prima di iniziare la terapia con Suboxone. La prima dose di Suboxone deve essere assunta quando compaiono i segni di astinenza e **almeno 24 ore dopo l'ultimo utilizzo di metadone.**

Assunzione di Suboxone

- Assuma la dose una volta al giorno posizionando le compresse sotto la lingua.
- Tenga le compresse sotto la lingua fino alla **completa dissoluzione**. Possono essere necessari 5-10 minuti.
- Non deve masticare né deglutire le compresse, in quanto il medicinale non avrà effetto e lei potrebbe accusare i sintomi da astinenza.

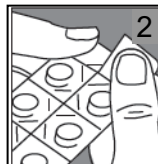
Non consumi cibi o bevande fino alla completa dissoluzione delle compresse.

Come estrarre la compressa dal blister

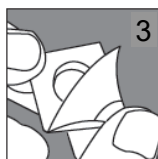


1 - Non preme il blister per estrarre la compressa.

1



2 - Rimuova una sola porzione dal blister, strappando lungo la linea perforata.



3 - Partendo dal bordo dove il sigillo è sollevato, tiri la pellicola per estrarre la compressa

Se il blister è danneggiato, elimini la compressa

Adattamento del dosaggio e terapia di mantenimento:

Nei giorni successivi all'inizio del trattamento, il medico può aumentare la dose di Suboxone da assumere, in base alle sue esigenze. Se ritiene che l'effetto di Suboxone sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico o al farmacista. **La dose massima giornaliera è 24 mg di buprenorfina.**

Dopo un certo periodo di trattamento con esito positivo, può concordare con il medico di ridurre gradualmente la dose fino a una dose di mantenimento più bassa.

Interruzione del trattamento

A seconda delle sue condizioni, la dose di Suboxone può essere gradualmente ridotta sotto attento controllo medico, fino alla completa interruzione del trattamento.

Non modifichi in alcun modo e non interrompa il trattamento senza il consenso del medico che la sta trattando.

Se prende più Suboxone di quanto deve

Se lei o qualcun altro prende una quantità eccessiva di questo medicinale, è necessario recarsi o farsi accompagnare immediatamente al pronto soccorso o in ospedale per ricevere un trattamento, in quanto il **sovradosaggio** di Suboxone può causare problemi respiratori gravi e potenzialmente letali.

I sintomi di un sovradosaggio possono comprendere una sensazione di sonnolenza e mancanza di coordinazione con riflessi rallentati, visione annebbiata e/o problemi di linguaggio. Può essere incapace di pensare lucidamente e la respirazione può essere più lenta del normale.

Se dimentica di prendere Suboxone

Informi il medico il prima possibile se dimentica di assumere una dose.

Se interrompe il trattamento con Suboxone

Non modifichi in alcun modo e non interrompa il trattamento senza il consenso del medico che la sta trattando. **Una brusca interruzione del trattamento potrebbe causare sintomi di astinenza.**

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi immediatamente il medico oppure richieda un pronto intervento medico se compaiono effetti indesiderati, quali:

- gonfiore del viso, delle labbra, della lingua o della gola, che può causare difficoltà a deglutire o a respirare, orticaria/eruzione cutanea grave. Questi possono essere segni di una reazione allergica potenzialmente letale.
- sensazione di sonnolenza e mancanza di coordinazione, visione annebbiata, problemi di linguaggio, incapacità di pensare bene o con lucidità, oppure se la respirazione diventa molto più lenta del normale.

Inoltre, informi immediatamente il medico se compaiono effetti indesiderati, quali:

- stanchezza intensa, prurito con ingiallimento della pelle o degli occhi. Questi possono essere sintomi di un danno al fegato.
- vedere o udire cose inesistenti (allucinazioni).

Effetti indesiderati segnalati con a Suboxone

<i>Effetti indesiderati molto comuni (possono riguardare più di una persona su 10):</i>
Insomnia (incapacità di dormire), stitichezza, nausea, sudorazione eccessiva, mal di testa, sindrome di astinenza da sostanza d'abuso
<i>Effetti indesiderati comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10):</i>
Perdita di peso, gonfiore delle mani e dei piedi, sonnolenza, ansia, nervosismo, formicolio, depressione, diminuzione dell'impulso sessuale, aumento della tensione muscolare, pensiero anormale, aumento della lacrimazione (occhi acquosi) o altri disturbi della lacrimazione, visione annebbiata, rossore, aumento della pressione sanguigna, emicranie, naso che cola, mal di gola e deglutizione dolorosa, aumento della tosse, disturbo allo stomaco o altro fastidio allo stomaco, diarrea, funzionalità del fegato anormale, flatulenza, vomito, eruzione cutanea, prurito, orticaria, dolore, dolore articolare, dolore muscolare, crampi alle gambe (spasmo muscolare), difficoltà ad avere o mantenere un'erezione, alterazione dell'urina, dolore addominale, mal di schiena, debolezza, infezione, brividi, dolore al torace, febbre, sintomi simil-influenzali, sensazione di fastidio diffuso, lesione accidentale causata da perdita di vigilanza o coordinazione, malore e capogiro.
<i>Effetti indesiderati non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100):</i>
Ghiandole (linfonodi) ingrossate, agitazione, tremore, sogni anormali, attività muscolare eccessiva, depersonalizzazione (non sentirsi sé stessi), dipendenza da medicinali, amnesia (disturbo della memoria), perdita di interesse, sensazione esagerata di benessere, convulsioni (crisi), disturbo del linguaggio, dimensioni ridotte della pupilla, difficoltà a urinare, infiammazione o infezione dell'occhio, battito cardiaco rapido o lento, pressione sanguigna bassa, palpitazioni, attacco cardiaco, senso di costrizione al torace, respiro affannoso, asma, sbadigli, dolore e piaghe in bocca, alterazione del colore della lingua, acne, nodulo della cute, perdita dei capelli, secchezza o desquamazione della pelle, infiammazione delle articolazioni, infezione delle vie urinarie, esami del sangue anormali, sangue nelle urine, eiaculazione anormale, problemi mestruali o vaginali, calcolo renale, proteine nelle urine, dolore o difficoltà nell'urinare, sensibilità al caldo o al freddo, colpo di calore, perdita dell'appetito, sensazioni di ostilità.
<i>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</i>
Sindrome da astinenza improvvisa causata dall'assunzione troppo precoce di Suboxone dopo l'uso di oppioidi illeciti, sindrome di astinenza da sostanza d'abuso nei neonati, respirazione lenta o difficoltosa, lesione al fegato con o senza ittero, allucinazioni, gonfiore del viso e della

gola o reazioni allergiche potenzialmente letali, abbassamento della pressione sanguigna alzandosi in piedi dalla posizione seduta o sdraiata.

L'uso improprio di questo medicinale per iniezione può causare sintomi di astinenza, infezioni, altre reazioni cutanee e problemi del fegato potenzialmente gravi (vedere "Avvertenze e precauzioni").

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Suboxone

Conservare fuori dalla vista e dalla portata dei bambini e di qualsiasi altro familiare.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Tuttavia, Suboxone può rappresentare una tentazione per persone che abusano di medicinali da prescrizione. Conservi questo medicinale in un luogo sicuro per proteggerlo dal furto.

Conservi il blister in modo sicuro.

Non apra mai il blister in anticipo.

Non prenda questo medicinale in presenza di bambini.

In caso di ingestione accidentale o sospetta ingestione, chiami immediatamente il pronto soccorso.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come smaltire i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Suboxone

- I principi attivi sono buprenorfina e naloxone.
Ogni compressa sublinguale da 2 mg/0,5 mg contiene 2 mg di buprenorfina (come cloridrato) e 0,5 mg di naloxone (come cloridrato diidrato).
Ogni compressa sublinguale da 8 mg/2 mg contiene 8 mg di buprenorfina (come cloridrato) e 2 mg di naloxone (come cloridrato diidrato).
Ogni compressa sublinguale da 16 mg/4 mg contiene 16 mg di buprenorfina (come cloridrato) e 4 mg di naloxone (come cloridrato diidrato).
- Gli altri componenti sono lattosio monoidrato, mannitolo, amido di mais, povidone K 30, acido citrico anidro, citrato di sodio, magnesio stearato, acesulfame potassio, aroma naturale di limone e lime.

Descrizione dell'aspetto di Suboxone e contenuto della confezione

Suboxone 2 mg/0,5 mg compresse sublinguali sono compresse biconvesse esagonali di colore bianco, di 6,5 mm, con "N2" impresso su un lato.

Suboxone 8 mg/2 mg compresse sublinguali sono compresse biconvesse esagonali di colore bianco, di 11 mm, con "N8" impresso su un lato.

Suboxone 16 mg/4 mg compresse sublinguali sono compresse biconvesse rotonde di colore bianco, di 10,5 mm, con "N16" impresso su un lato.

Fornite in confezioni da 7 e 28 compresse.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublino 2
D02 DK44
Irlanda

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Indivior Europe Limited
Tel: 900 994 121
e-mail: PatientSafetyRow@indivior.com

Polska

Indivior Europe Limited
Tel.: 0800 4111237
e-mail: PatientSafetyRow@indivior.com

France

Indivior Europe Limited

Portugal

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Indivior Europe Limited
Tel: 0808 234 9243
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Suboxone 2 mg/0,5 mg film sublinguale

Suboxone 4 mg/1 mg film sublinguale

Suboxone 8 mg/2 mg film sublinguale

Suboxone 12 mg/3 mg film sublinguale

buprenorfina/naloxone
(buprenorphinum/naloxonum)

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Suboxone e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Suboxone
3. Come prendere Suboxone
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Suboxone
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Suboxone e a cosa serve

Suboxone è usato per il trattamento della **dipendenza da oppioidi (narcotici) come l'eroina o la morfina in pazienti che** abbiano accettato di essere trattati per la loro dipendenza.

Suboxone viene usato in **adulti e adolescenti di età superiore a 15 anni** che ricevono anche supporto medico, sociale e psicologico.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Suboxone

Non prenda Suboxone:

- se è **allergico a buprenorfina, naloxone** o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale elencati al paragrafo 6;
- se ha **gravi problemi respiratori**;
- se ha **gravi problemi al fegato**;
- se ha un'**intossicazione da alcol**, oppure tremore, sudorazione, ansia, confusione, o allucinazioni causati dall'alcol;
- se sta assumendo **naltrexone** o **nalmefene** per il trattamento della dipendenza da alcol o da oppioidi.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Suboxone se ha:

- asma o altri problemi respiratori
- problemi al fegato, ad es. epatite
- pressione sanguigna bassa

- recente trauma cranico o patologia cerebrale
- patologia urinaria (in particolare correlata a ingrossamento della prostata negli uomini)
- qualsiasi patologia renale
- problemi alla tiroide
- patologia corticosurrenale (ad es. malattia di Addison)
- depressione o altre affezioni che vengono trattate con antidepressivi. L'uso di questi medicinali insieme a Suboxone può comportare la sindrome serotoninergica, una condizione che può causare la morte (vedere "Altri medicinali e Suboxone").

Aspetti importanti di cui essere a conoscenza:

- Contattare immediatamente un'unità di pronto soccorso in caso di ingestione accidentale o sospetta ingestione.

- **Osservazione supplementare**

Se ha un'età superiore a 65 anni, è possibile che il medico la tenga sotto più attenta osservazione.

- **Uso improprio e abuso**

Questo medicinale può rappresentare una tentazione per persone che abusano di medicinali da prescrizione e deve essere conservato in un luogo sicuro per proteggerlo dal furto (vedere paragrafo 5). **Non ceda questo medicinale ad altre persone. Potrebbe essere causa di morte o provocare comunque un danno.**

- **Problemi respiratori**

Alcune persone sono decedute per insufficienza respiratoria (incapacità di respirare) a causa di un uso improprio di buprenorfina o per averla assunta insieme ad altre sostanze che deprimono il sistema nervoso centrale, come alcol, benzodiazepine (tranquillanti) o altri oppioidi.

Questo medicinale può causare depressione respiratoria grave (ridotta capacità di respirare), potenzialmente fatale, in bambini e persone non dipendenti in caso di ingestione accidentale o volontaria.

- **Disturbi respiratori legati al sonno**

Suboxone può causare disturbi respiratori legati al sonno come apnea notturna (pause respiratorie durante il sonno) e ipossiemia correlata al sonno (basso livello di ossigeno nel sangue). I sintomi possono includere pause respiratorie durante il sonno, risvegli notturni dovuti a mancanza di respiro, difficoltà a mantenere il sonno o sonnolenza eccessiva durante il giorno. Se lei o un'altra persona osserva questi sintomi, contatti il medico. Il medico potrebbe prendere in considerazione una riduzione della dose.

- **Dipendenza**

Questo medicinale può causare dipendenza.

- **Sintomi di astinenza**

Questo medicinale può causare sintomi di astinenza da oppioidi, se viene assunto troppo presto dopo l'assunzione di oppioidi. Devono trascorrere almeno 6 ore dopo l'utilizzo di un oppioide a breve durata d'azione (ad es. morfina, eroina) o almeno 24 ore dopo l'utilizzo di un oppioide a lunga durata d'azione, come il metadone.

Questo medicinale può causare sintomi di astinenza anche se si interrompe l'assunzione bruscamente. Vedere paragrafo 3 "Interruzione del trattamento".

- **Danno al fegato**

Sono stati segnalati danni al fegato dopo l'assunzione di Suboxone, in particolare in caso di uso improprio del medicinale. Ciò potrebbe essere dovuto anche a infezioni virali (epatite C cronica), abuso di alcol, anoressia o uso di altri medicinali in grado di danneggiare il fegato (vedere paragrafo 4). **Il medico può eseguire regolarmente esami del sangue per monitorare**

le condizioni del fegato. Informi il medico se ha problemi al fegato prima di iniziare il trattamento con Suboxone.

- **Pressione sanguigna**

Questo medicinale può causare un abbassamento improvviso della pressione sanguigna, provocando capogiri se ci si alza troppo rapidamente dalla posizione seduta o sdraiata.

- **Diagnosi di condizioni mediche non correlate**

È possibile che questo medicinale nasconda sintomi dolorosi che potrebbero essere utili nella diagnosi di alcune patologie. Deve informare il medico dell'assunzione di questo medicinale.

Bambini e adolescenti

Non dia questo medicinale a **bambini di età inferiore a 15 anni**. Se ha un'età compresa tra 15 e 18 anni, il medico potrà tenerla sotto più attenta osservazione durante il trattamento, a causa della mancanza di dati in questa fascia d'età.

Altri medicinali e Suboxone

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Alcuni medicinali possono aumentare gli effetti indesiderati di Suboxone, che possono essere gravi. Non prenda altri medicinali durante il trattamento con Suboxone senza consultare prima il medico, in particolare:

- **Benzodiazepine** (usate per il trattamento dell'ansia o dei disturbi del sonno), come diazepam, temazepam o alprazolam. L'uso concomitante di Suboxone con medicinali sedativi, come benzodiazepine o farmaci correlati, aumenta il rischio di sonnolenza, difficoltà respiratorie (depressione respiratoria), coma e può avere esito fatale. Per questo motivo, l'uso concomitante deve essere considerato solo quando altre opzioni di trattamento non sono possibili. Tuttavia, in caso di prescrizione medica di Suboxone insieme a medicinali sedativi, la dose e la durata del trattamento concomitante devono essere limitate dal medico. Comunichi al medico tutti i medicinali sedativi che sta assumendo e segua attentamente le sue raccomandazioni relative alla dose. Potrebbe essere utile informare amici o familiari di prestare attenzione ai segni e ai sintomi sopra riportati. Contatti il medico se si manifestano tali sintomi.
- **Altri medicinali che possono provocare sonnolenza**, utilizzati per trattare malattie come l'ansia, l'insonnia, le convulsioni/crisi convulsive, il dolore. Questi tipi di medicinali possono ridurre il livello di vigilanza, rendendo difficili la guida di veicoli e l'utilizzo di macchinari. Possono causare anche depressione del sistema nervoso centrale, una condizione molto grave. Di seguito sono riportati alcuni esempi di questi tipi di medicinali:
 - Altri medicinali contenenti oppioidi, come il metadone, alcuni antidolorifici e gli inibitori della tosse.
 - Antidepressivi (usati per il trattamento della depressione), come isocarbossazide, fenelzina, selegilina, tranilcipromina e valproato, possono aumentare gli effetti di questo medicinale.
 - Antagonisti dei recettori H1 sedativi (usati per il trattamento delle reazioni allergiche), come difenidramina e clorfenamina.
 - Barbiturici (usati per indurre il sonno o la sedazione), come fenobarbital, secobarbital.
 - Tranquillanti (usati per indurre il sonno o la sedazione), come cloralio idrato.
- **Antidepressivi** quali moclobemide, tranilcipromina, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, duloxetina, venlafaxina, amitriptilina, doxepina o trimipramina. Questi medicinali potrebbero interagire con Suboxone e potrebbero manifestarsi sintomi come contrazioni involontarie e ritmiche dei muscoli, compresi i muscoli che controllano il movimento degli occhi, agitazione, allucinazioni, coma, sudorazione eccessiva,

tremore, riflessi accentuati, aumento della tensione muscolare, febbre superiore a 38 °C. Contatti il medico in presenza di tali sintomi.

- Clonidina (usata per il trattamento della pressione sanguigna alta) può prolungare gli effetti di questo medicinale.
- Gli antiretrovirali (usati per il trattamento dell'HIV), come ritonavir, nelfinavir, indinavir, possono aumentare gli effetti di questo medicinale.
- Alcuni agenti antifungini (usati per il trattamento delle infezioni da funghi), come ketoconazolo, itraconazolo e alcuni antibiotici, possono prolungare gli effetti di questo medicinale.
- Alcuni medicinali possono ridurre gli effetti di Suboxone. Tra questi i medicinali usati per il trattamento dell'epilessia (come carbamazepina e fenitoina) e i medicinali usati per il trattamento della tubercolosi (rifampicina).
- Naltrexone e nalmefene (medicinali usati per il trattamento dei disturbi da dipendenza) possono impedire gli effetti terapeutici di Suboxone. Non devono essere assunti durante il trattamento con Suboxone perché possono causare l'improvvisa comparsa di sintomi da astinenza intensi e prolungati.

Suboxone con cibo, bevande e alcol

Non consumi alcol durante il trattamento con questo medicinale. In caso di assunzione con Suboxone, l'alcol può aumentare la sonnolenza e il rischio di insufficienza respiratoria. Non ingerisca e non consumi cibi o bevande fino alla completa dissoluzione del film.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Informi il medico se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza. I rischi dell'uso di Suboxone nelle donne in gravidanza non sono noti. Il medico deciderà se proseguire il trattamento con un medicinale alternativo.

In caso di assunzione durante la gravidanza, soprattutto nelle ultime fasi, i medicinali come Suboxone possono causare sintomi di astinenza da sostanze, inclusi problemi respiratori, nel neonato. Questi possono comparire diversi giorni dopo la nascita.

Non allatti con latte materno durante il trattamento con questo medicinale, perché buprenorfina passa nel latte.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non guidi veicoli, non vada in bicicletta, non utilizzi strumenti o macchinari e non svolga attività pericolose fino a quando non avrà accertato quali effetti ha questo medicinale su di lei. Suboxone può causare sonnolenza, capogiri o provocare alterazioni del pensiero. Ciò può accadere più spesso nelle prime settimane di trattamento, quando la dose viene modificata, ma può anche accadere se beve alcol o assume altri medicinali sedativi in concomitanza con Suboxone.

Suboxone contiene maltitolo, giallo tramonto (E 110) e sodio.

Suboxone contiene maltitolo liquido. Se il medico le ha diagnosticato un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Suboxone contiene giallo tramonto (E 110), che può causare reazioni allergiche.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per film, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Suboxone

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Il suo trattamento viene prescritto e monitorato da medici esperti nel trattamento della dipendenza da sostanze d'abuso.

Il medico stabilirà la dose ottimale per lei. Durante il trattamento, il medico può modificare la dose in base alla sua risposta alla terapia.

Inizio del trattamento

La dose iniziale raccomandata per gli adulti e gli adolescenti di età superiore a 15 anni è in genere due film sublinguali di Suboxone da 2 mg/0,5 mg, o un film sublinguale di Suboxone da 4 mg/1 mg.

Questa dose può essere ripetuta per altre due volte il giorno 1, in base alle sue esigenze.

Deve essere consapevole dei chiari segni di astinenza prima di assumere la prima dose di Suboxone. Il medico le dirà quando assumere la prima dose.

- **Inizio del trattamento con Suboxone durante la dipendenza da eroina**

In caso di dipendenza da eroina o da un altro oppioide a breve durata d'azione, la prima dose deve essere assunta quando compaiono i segni di astinenza, **almeno 6 ore dopo l'ultimo utilizzo di oppioidi.**

- **Inizio del trattamento con Suboxone durante la dipendenza da metadone**

Se si assume metadone o un oppioide a lunga durata d'azione, la dose di metadone deve essere idealmente ridotta a meno di 30 mg/giorno prima di iniziare la terapia con Suboxone. La prima dose di Suboxone deve essere assunta quando compaiono i segni di astinenza e **almeno 24 ore dopo l'ultimo utilizzo di metadone.**

Adattamento del dosaggio e terapia di mantenimento: Nei giorni successivi all'inizio del trattamento, il medico può aumentare la dose di Suboxone da assumere, in base alle sue esigenze. Se ritiene che l'effetto di Suboxone sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico o al farmacista. **La dose massima giornaliera è 24 mg di buprenorfina.**

Dopo un certo periodo di trattamento con esito positivo, può concordare con il medico di ridurre gradualmente la dose fino a una dose di mantenimento più bassa.

Assunzione di Suboxone

- Prenda la dose una volta al giorno, circa alla stessa ora.
- È consigliabile inumidire la bocca prima di assumere il film.
- Posizioni il film sublinguale sotto la lingua (uso sublinguale) o all'interno della guancia (somministrazione buccale), come indicato dal medico. Si assicuri che i film non si sovrappongano.
- Tenga i film in posizione sotto la lingua o all'interno della guancia fino a quando non sono **completamente dissolti.**
- **Non deve masticare né ingerire** il film, perché il medicinale non avrà efficacia e possono comparire sintomi di astinenza.
- Non consumi cibi o bevande fino alla completa dissoluzione del film.
- Non divida il film e non lo frazioni in dosi più piccole.

Come estrarre il film dalla bustina

Ogni film di Suboxone è fornito in una bustina sigillata a prova di bambino. Non apra la bustina fino al momento di usarla.

Per l'apertura, pieghi il bordo superiore della bustina lungo la linea tratteggiata (vedere Figura 1).



Figura 1

- Una volta piegata la bustina lungo la linea tratteggiata, viene esposta una fessura attraverso il bordo piegato della bustina che consente lo strappo in direzione della freccia.
- In alternativa, tagli la bustina con le forbici lungo la freccia (vedere Figura 2).

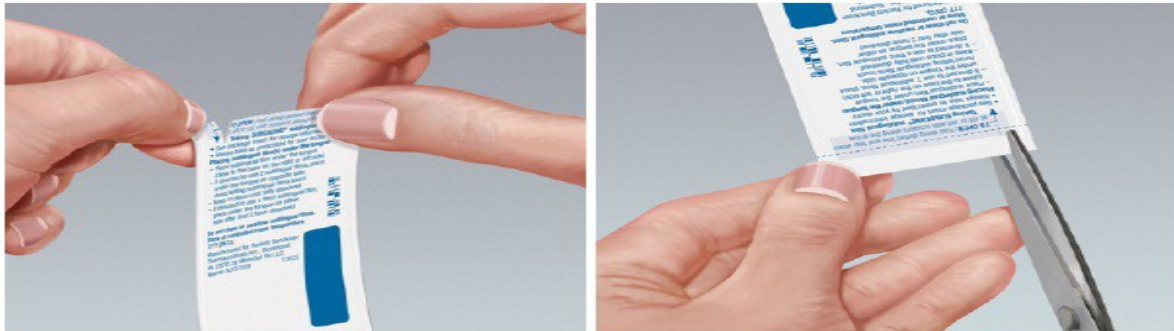


Figura 2

Se la bustina è danneggiata, getti il film.

Come posizionare il film sotto la lingua (uso sublinguale):

Beva innanzitutto un po' d'acqua per inumidire la bocca. Questo facilita la dissoluzione del film. Quindi, tenga il film tra due dita per i bordi esterni e lo posizioni sotto la lingua, vicino alla base a sinistra o a destra (vedere Figura 3).



Figura 3

Se il medico le ha detto di assumere due film alla volta, posizioni il secondo film sotto la lingua sul lato opposto. Si assicuri che i film non si sovrappongano.

Se il medico le ha detto di assumere un terzo film, lo posizioni sotto la lingua su un qualsiasi lato una volta dissolti i primi due film.

Come posizionare il film all'interno della guancia (somministrazione buccale):

Beva un po' d'acqua per inumidire la bocca. Tenga il film tra due dita per i bordi esterni e posizioni un film all'interno della guancia destra o sinistra (vedere Figura 4).

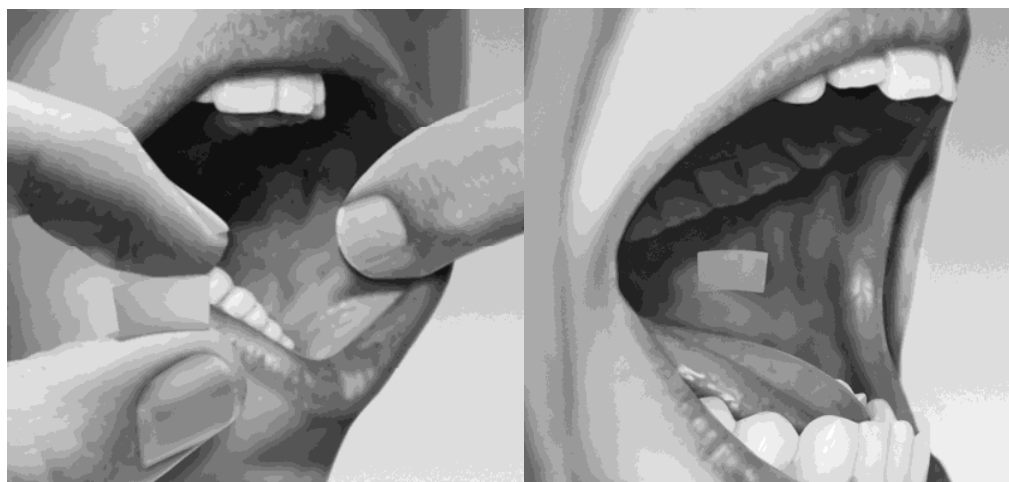


Figura 4

Se il medico le ha detto di assumere due film alla volta, posizioni l'altro film all'interno della guancia opposta: questo evita che i film si sovrappongano. Se il medico le ha detto di assumere un terzo film, lo posizioni all'interno della guancia destra o sinistra una volta dissolti i primi due film.

Se prende più Suboxone di quanto deve

Richieda urgentemente un pronto intervento medico se lei o qualcun altro ha preso una quantità eccessiva di questo medicinale.

Il sovradosaggio di Suboxone può causare problemi respiratori gravi e potenzialmente letali.

I sintomi di un sovradosaggio possono comprendere una sensazione di sonnolenza e mancanza di coordinazione con riflessi rallentati, visione annebbiata e/o problemi di linguaggio. Può essere incapace di pensare lucidamente e la respirazione può essere più lenta del normale.

Se dimentica di prendere Suboxone

Informi il medico il prima possibile se dimentica di assumere una dose.

Se interrompe il trattamento con Suboxone

Una brusca interruzione del trattamento potrebbe causare sintomi di astinenza. A seconda delle sue condizioni, la dose di Suboxone può essere gradualmente ridotta sotto attento controllo medico, fino alla completa interruzione del trattamento. Non modifichi in alcun modo e non interrompa il trattamento senza il consenso del medico che la sta trattando.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi immediatamente il medico oppure richieda un pronto intervento medico se compaiono effetti indesiderati, quali:

- gonfiore del viso, delle labbra, della lingua o della gola, che può causare difficoltà a deglutire o a respirare, orticaria/eruzione cutanea grave. Questi possono essere segni di una reazione allergica potenzialmente letale.
- sensazione di sonnolenza e mancanza di coordinazione, visione annebbiata, problemi di linguaggio, incapacità di pensare bene o con lucidità, oppure se la respirazione diventa molto più lenta del normale.
- stanchezza intensa, prurito con ingiallimento della pelle o degli occhi. Questi possono essere sintomi di un danno al fegato.
- vedere o udire cose inesistenti (allucinazioni).

Effetti indesiderati molto comuni (possono riguardare più di una persona su 10):

insonnia (incapacità di dormire), stitichezza, nausea, sudorazione eccessiva, mal di testa, sindrome di astinenza da sostanza d'abuso.

Effetti indesiderati comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10):

perdita di peso, gonfiore delle mani e dei piedi, sonnolenza, ansia, nervosismo, formicolio, depressione, diminuzione dell'impulso sessuale, aumento della tensione muscolare, alterazioni del pensiero, aumento della lacrimazione o altri disturbi della lacrimazione, rossore, aumento della pressione sanguigna, emicranie, naso che cola, mal di gola e deglutizione dolorosa, aumento della tosse, disturbo allo stomaco o altro fastidio allo stomaco, diarrea, arrossamento della bocca, funzionalità del fegato anormale, flatulenza, vomito, eruzione cutanea, prurito, orticaria, dolore, dolore articolare, dolore muscolare, crampi alle gambe (spasmo muscolare), difficoltà ad avere o mantenere un'erezione, alterazione dell'urina, dolore addominale, mal di schiena, debolezza, infezione, brividi, dolore al torace, febbre, sintomi simil-influenzali, sensazione di fastidio diffuso, lesione accidentale causata da perdita di vigilanza o coordinazione, malore, capogiro.

Effetti indesiderati non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100):

ghiandole (linfonodi) ingrossate, agitazione, tremore, sogni anormali, attività muscolare eccessiva, depersonalizzazione (non sentirsi sé stessi), dipendenza da medicinali, amnesia (disturbo della memoria), perdita di interesse, alterazione dell'attenzione, sensazione esagerata di benessere, convulsioni (crisi), disturbo del linguaggio, dimensioni ridotte della pupilla, difficoltà a urinare, visione annebbiata, infiammazione o infezione dell'occhio, battito cardiaco rapido o lento, abbassamento della pressione sanguigna, palpitazioni, attacco cardiaco, senso di costrizione al torace, respiro affannoso, asma, sbadigli, problemi alla bocca (ulcere, vesciche, intorpidimento, formicolio, gonfiore o dolore), alterazione del colore o dolore alla lingua, acne, nodulo della cute, perdita dei capelli, secchezza o desquamazione della pelle, infiammazione delle articolazioni, infezione delle vie urinarie, esame del sangue anormale, sangue nelle urine, eiaculazione anormale, problemi mestruali o vaginali, calcolo renale, proteine nelle urine, dolore o difficoltà nell'urinare, sensibilità al caldo o al freddo, colpo di calore, reazione allergica, perdita dell'appetito, sensazioni di ostilità, intossicazione.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

sindrome da astinenza improvvisa causata dall'assunzione troppo precoce di Suboxone dopo l'uso di oppioidi illeciti, sindrome di astinenza da sostanza d'abuso nei neonati, respirazione lenta o difficoltosa, lesione al fegato con o senza ittero, allucinazioni, gonfiore del viso e della gola o reazioni allergiche potenzialmente letali, abbassamento della pressione sanguigna alzandosi in piedi dalla posizione seduta o sdraiata, che causa capogiro, irritazione o infiammazione all'interno della bocca, incluso sotto la lingua.

L'uso improprio di questo medicinale per iniezione può causare sintomi di astinenza, infezioni, altre reazioni cutanee e problemi del fegato potenzialmente gravi (vedere "Avvertenze e precauzioni").

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Suboxone

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini e di qualsiasi altro familiare. Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sulla bustina. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Suboxone può rappresentare una tentazione per persone che abusano di medicinali da prescrizione.

Conservi questo medicinale in un luogo sicuro per proteggerlo dal furto.

Conservi la bustina in modo sicuro.

Non apra mai la bustina in anticipo.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come smaltire i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Suboxone

- I principi attivi sono buprenorfina e naloxone.
Ogni film da 2 mg/0,5 mg contiene 2 mg di buprenorfina (come cloridrato) e 0,5 mg di naloxone (come cloridrato diidrato).
Ogni film da 4 mg/1 mg contiene 4 mg di buprenorfina (come cloridrato) e 1 mg di naloxone (come cloridrato diidrato).
Ogni film da 8 mg/2 mg contiene 8 mg di buprenorfina (come cloridrato) e 2 mg di naloxone (come cloridrato diidrato).
Ogni film da 12 mg/3 mg contiene 12 mg di buprenorfina (come cloridrato) e 3 mg di naloxone (come cloridrato diidrato).
- Gli altri componenti sono macrogol, maltitolo liquido, aroma naturale di lime, ipromellosa, acido citrico, acesulfame potassio, citrato di sodio, giallo tramonto (E 110) e inchiostro bianco.

Descrizione dell'aspetto di Suboxone e contenuto della confezione

Suboxone 2 mg/0,5 mg film sublinguali sono film rettangolari di colore arancione, di dimensioni nominali 22,0 mm × 12,8 mm, con "N2" impresso con inchiostro bianco.

Suboxone 4 mg/1 mg film sublinguali sono film rettangolari di colore arancione, di dimensioni nominali 22,0 mm × 25,6 mm, con "N4" impresso con inchiostro bianco.

Suboxone 8 mg/2 mg film sublinguali sono film rettangolari di colore arancione, di dimensioni nominali 22,0 mm × 12,8 mm, con "N8" impresso con inchiostro bianco.

Suboxone 12 mg/3 mg film sublinguali sono film rettangolari di colore arancione, di dimensioni nominali 22,0 mm × 19,2 mm, con "N12" impresso con inchiostro bianco.

I film sono confezionati in bustine singole.

Dimensioni della confezione: scatole contenenti 7 × 1, 14 × 1 e 28 × 1 film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublino 2
D02 DK44

Irlanda

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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: 900 994 121
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

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 4111237
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: 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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Indivior Europe Limited
Tel: 0808 234 9243
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {mese AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>